

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.14 – стоматология), профессора Дауровой Фатимы Юрьевны на диссертацию Молчановой Елизаветы Александровны «Исследование факторов врождённого иммунитета у пациентов с переломами челюстей и больных пародонтитом (клинико-лабораторное исследование)» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.14 – стоматология, представленной в диссертационный совет Д.208.040.08 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Актуальность диссертационного исследования

При лечении переломов нижней челюсти используют ортопедические шинирующие конструкции. Использование шинирующих конструкции оказывает травмирующее воздействие на ткани пародонта, способствует ухудшению гигиены полости рта и создаёт условия для развития гипертрофического гингивита и пародонтита. Причиной пародонтита является хроническая инфекция, течение которой обусловлено вирулентностью патогенного микроорганизма и состоянием иммунной системы организма. Ответом на инфицирование тканей пародонта является реакция системы врождённого иммунитета. Toll – подобные рецепторы системы врождённого иммунитета распознают консервативные молекулярные структуры патогенных микроорганизмов, и запускают экспрессию генов противомикробных пептидов (ПМП), цитокинов и других биологически активных молекул, участвующих в управлении воспалительным процессом.

Ношение шинирующих конструкций приводит к изменению показателей врождённого иммунитета, и как следствие, нарушению

механизмов защиты слизистой оболочки десны пациентов, у которых снижена противомикробная защита.

Таким образом, исследование показателей врождённого иммунитета слизистой оболочки пародонтального кармана у больных с хроническим генерализованным пародонтитом, с целью прогнозирования развития пародонтита у больных с переломами челюстей при консервативном методе лечение ортопедическими шинирующими конструкциями является важной и актуальной задачей

Научная новизна результатов диссертационной работы

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые проведено комплексное исследование показателей врождённого иммунитета в слизистой оболочки десны (экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- α и TGF- β) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, у пациентов группы контроля и у больных с переломами челюстей, при лечении которых применялись шинирующие конструкции.

У больных с хроническим генерализованным пародонтитом выявлен дефект в защите слизистой оболочки десны, характеризующийся высоким уровнем экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, и снижением экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2. Снижение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 и гиперэкспрессия паттерн-распознающего рецептора TLR2 сопряжённая с повышенной микробной нагрузкой, приводит к увеличению продукции цитокинов (TNF- α и TGF- β), что способствует развитию хронического воспаления и повреждению тканей пародонта.

У больных с переломами челюстей при длительном ношении шинирующих конструкций впервые выявлено нарушение механизмов защиты слизистой оболочки десны, на основании исследования показателей врождённого иммунитета. Данное исследование показало, что у больных с

переломами челюстей со сниженным уровнем экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 после снятия шинирующих конструкций проявлялись воспалительно-деструктивные изменения в краевом пародонте.

Разработан алгоритм диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями.

Степень обоснования и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Структура и логика изложения соответствуют поставленным в диссертации задачам исследования. Все результаты исследования, научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и достоверны. Методы исследования, использованные в диссертации, современны и соответствуют поставленным целям и задачам, а объём экспериментального материала достаточен для получения обоснованных выводов и формулировки практических рекомендаций. Методологический уровень работы позволил решить задачи, поставленные в диссертации.

Полученный фактический материал статистически обработан с использованием современных методов статистического анализа, что дало возможность автору сформулировать обоснованные выводы, представляющие новые научные данные.

Работа имеет большую практическую значимость, так как автор показал, что разработанный метод диагностики врождённого иммунитета у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями позволяет ранжировать данных пациентов по прогнозу развития воспалительных заболеваний в тканях пародонта.

Содержание работы

Диссертация Молчановой Е.А. оформлена по традиционному плану:

введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, глава с результатами собственного исследования, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 176 источников, из них 47 – отечественных и 129 – зарубежных.

Во введении диссертантом обоснована актуальность, чётко сформулирована цель и задачи исследования, обоснована научная новизна исследования и практическая значимость, определены положения, выносимые на защиту.

В главе первой «Обзор литературы» проведён анализ отечественных и зарубежных литературных источников, позволяющий получить полное представление об иммунопатогенезе пародонтита, значение факторов врождённого иммунитета при пародонтите, подробно изложены характеристики патогенной микрофлоры полости рта, а так же описано влияние ортопедических шинирующих конструкций на ткани пародонта при переломах челюстей.

Глава вторая «Материалы и методы исследования» написана очень подробно. Даны четкие параметры включения и исключения пациентов из исследования. Описан метод клинического осмотра стоматологического пациента, проведена: индексная оценка, рентгенологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы исследования, анкетирование.

В третьей главе представлен подробный анализ полученных результатов исследования, проведена их сравнительная характеристика по группам, основанная на клинической картине (включая различные индексы гигиены и степени воспаления в тканях пародонта), рентгенологических характеристиках состояния зубо-челюстной системы больных. Представлены данные микробного состава полости рта исследуемых групп. Автором проанализирован уровень экспрессии гена, распознающего рецептора

врождённого иммунитета TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке и содержание цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, с переломами челюстей и у пациентов группы контроля. Проведён сравнительный анализ и определены зависимость показателей экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- α и TGF- β у больных с переломами челюстей в динамике в процессе лечения ортопедическими шинирующими конструкциями.

Разработанный автором подход оценки показателей врождённого иммунитета в слизистой оболочке десны методом ПЦР-РВ у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, заключающийся в оценке экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 облегчает уточнение диагноза и прогноз развития течения заболевания. Гиперэкспрессия гена TLR2 и снижение экспрессии гена hBD-2 свидетельствуют о нарушении врождённого иммунитета.

Применение разработанного метода диагностики позволяет выделять пациентов группы риска по развитию воспаления в тканях пародонта при лечении переломов челюстей шинирующими конструкциями. К группе риска в данном случае рекомендовано относить пациентов, у которых выявлены нарушения в системе врождённого иммунитета в слизистой десны, характеризующиеся снижением уровня экспрессии гена hBD-2 ниже $68,74 \times 10^5$ кол-ва копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

Использование разработанного метода профилактики у пациентов с переломами челюстей, основанного на комбинированном использовании пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» и антибактериального препарата (фторхинолон), способствует снижению воспалительных заболеваний пародонта при лечении шинирующими конструкциями.

Все исследования выполнены на высоком научно-методическом уровне, являются оригинальными и завершёнными. Диссертация наглядно проиллюстрирована таблицами, схемами и рисунками. В целом, данная работа

представляет большой научный интерес и имеет несомненную практическую значимость, написана хорошим литературным языком, материал изложен убедительным и достоверно. В заключении автором подводятся основные итоги исследования, прослеживается его концепция. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из достоверных данных, содержат новизну исследования.

Автореферат написан с использованием современной терминологии, чётко структурирован и отражает основное содержание всех разделов диссертационной работы. Полученные диссертантом результаты исследования опубликованы в 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Замечания по диссертационной работе

В целом исследование отвечает всем требованиям, предъявленным к кандидатским диссертациям. В качестве дискуссии, хотелось бы задать ряд вопросов.

1. 1. Какие преимущества и недостатки метода диагностики определения экспрессии гена hBD-2, с целью профилактики ВЗП у больных с переломами челюстей при ортопедическом методе лечения шинирующими конструкциями?

2. Какова стоимость данного метода диагностики?

Заключение

Диссертационная работа Молчановой Елизаветы Александровны на тему «Исследование факторов врождённого иммунитета у пациентов с переломами челюстей и больных пародонтитом (клинико-лабораторное

исследование)» выполненная под научным руководством: доктора медицинских наук, профессора Ганковской Людмилы Викторовны и доктора медицинских наук Хелминской Натальи Михайловны, является завершённой, научно-квалифицированной работой, в которой решена главная задача - разработан метод диагностики мукозального иммунитета у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями, который позволяет у данных пациентов определять прогноз развития воспалительных заболеваний в тканях пародонта. По своей актуальности, научной новизне и полученным результатам, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней ВАК Министерства образования и науки РФ, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 г. Москвы «О порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, и ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.14 – стоматология.

Официальный оппонент:

**Заведующая кафедрой
терапевтической стоматологии
ФГАОУ ВО «РУДН»
д.м.н., профессор**

Ф.Ю. Даурова

**Подпись заверяю:
Ученый Секретарь ученого совета
д.ф.-м.н., профессор**



В.М. Савчин

«26» декабря 2018г.