

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Балмасовой Ирины Петровны 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**

Актуальность исследования обусловлена необходимостью изучения роли факторов врожденного иммунитета в слизистой оболочке десны при лечении переломов челюстей ортопедическими методами с использованием технологии шинирующих конструкций, которые являются основной причиной ухудшения у больных гигиены полости рта, накопления патогенных микроорганизмов и формирования условий для развития гингивита и пародонтита. В системе врожденного иммунитета наибольший интерес представляют Toll-подобные рецепторы слизистой оболочки десны, которые распознают консервативные молекулярные структурные комплексы патогенных микроорганизмов и запускают экспрессию генов противомикробных пептидов (ПМП), цитокинов и других биологически активных молекул, участвующих в развитии воспалительного процесса. Изучение роли Toll-подобных рецепторов и ассоциированных с ними эффекторных молекул (дефенсинов, цитокинов) является важным для понимания механизмов участия врождённого иммунитета в защите слизистой десны. В частности, актуальной задачей является исследование

показателей врождённого иммунитета слизистой оболочки пародонтального кармана у больных с хроническим генерализованным пародонтитом с целью прогнозирования развития этого заболевания у пациентов с переломами челюстей при консервативном методе лечения ортопедическими шинирующими конструкциями.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования состоит в том, что автор впервые провёл комплексное исследование показателей врождённого иммунитета в слизистой оболочки десны (экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести. В результате был выявлен дефект в защите слизистой оболочки десны, проявившийся в том, что снижение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 и гиперэкспрессия паттерн-распознающего рецептора TLR2, сопряжённые с повышенной микробной нагрузкой, приводят к увеличению продукции цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , что способствует развитию хронического воспаления с последующим повреждением тканей пародонта.

Впервые обнаружено, что у больных с переломами челюстей при длительном ношении шинирующих конструкций возникает нарушение врожденных иммунных механизмов защиты слизистой оболочки десны. Определено, 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 хронической травмой пародонта,



полученной при ортопедическом лечении переломов челюстей, заключающийся в исследовании экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2. При снижении этого показателя более чем в 5 раз по сравнению с группой контроля, рекомендовано лечение курсом пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» 2 раза в день в течение трёх недель с фиксацией пластин на десну под зацепные петли, и а также назначение Ципрофлоксацина (фторхинолона) 400 мл в капельнице по 100 мл 4 раза в день в течение 10 дней.

### **Достоверность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных иммунологических методов исследования, адекватных поставленным задачам, на современном сертифицированном оборудовании. Выбор распознающего рецептора TLR2 и противомикробного пептида hBD-2 для изучения особенностей врождённого иммунитета слизистой у больных с воспалительными заболеваниями пародонта полностью обоснован в обзоре литературы. Общее количество проведенных экспериментов достаточно для полноценной статистической обработки полученных результатов и формулирования обоснованных выводов. Проведена адекватная математическая обработка собранных данных с использованием современных методов статистического анализа. Графики и таблицы диссертации и автореферата полностью соответствуют проведенной статистической обработке, что свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Выводы, сделанные по результатам исследования, соответствуют поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на результатах, полученных и представленных автором в рамках диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны, опираются на экспериментальные результаты, полученные диссертантом, и логично вытекают из содержания работы. Анализ и интерпретация собранных данных проведены на высоком научном уровне и в целом не вызывают возражений. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором диссертации, в достаточной степени обоснованы.

## **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая значимость данной работы состоит в уточнении механизмов патогенеза хронического генерализованного пародонтита на молекулярном уровне и разработке новых эффективных подходов к диагностике и лечению данного заболевания, основанных на более глубоком изучении и понимании системных процессов, приводящих к его возникновению и развитию.

Материалы диссертационной работы и выбранные автором для исследования факторы врождённого иммунитета (экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) в слизистой оболочке десны у лиц со здоровым пародонтом и в слизистой оболочке пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести позволили, в частности, выявить нарушения в системе врождённого иммунитета в слизистой десны у больных с хронической травмой пародонта,



полученной при ортопедическом лечении переломов челюстей, которые проявлялись в снижении уровня экспрессии гена hBD-2. Данное явление может послужить основой разработки перспективных практических методов раннего прогнозирования возникновения и развития воспалительных заболеваний в тканях пародонта.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Молчановой Е.А. написана в традиционном стиле, изложена на 110 страницах, иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы, включающий 176 источников, из них 47 отечественных и 129 зарубежных.

Во введении достаточно четко и ясно сформулированы актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы проанализированы отечественные и зарубежные источники, которые дают современное представление об иммунопатогенезе пародонтита, изложена детальная информация о факторах врожденного иммунитета, а именно, подробно описан функционал Toll-подобных рецепторов и противомикробных пептидов, дана общая характеристика патогенной микрофлоры полости рта, а также обобщены сведения о негативном воздействии ортопедических шинирующих конструкций на ткани пародонта при переломах челюстей. При этом автор четко очерчивает круг нерешенных вопросов, ответы на которые необходимы для понимания роли механизмов врожденного иммунитета в защите слизистой десны в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта.

Раздел «Материалы и методы исследования» даёт представление о составе и объеме исследованных групп, а также использованных в работе

иммунологических, молекулярно-биологических, рентгенологических методах исследования. Подробно описаны процедура клинического осмотра стоматологического пациента и выбранные методы статистической обработки полученных данных.

В разделе «Результаты собственных исследований» представлена сравнительная оценка собранного автором материала в исследованных группах, основанная на клинической картине степени воспаления в тканях пародонта, рентгенологических характеристиках состояния зубо-челюстной системы больных с хроническим генерализованным пародонтитом и с переломами челюстей, а также пациентов группы контроля. Представлены сведения о микробной флоре полости рта представителей исследованных групп. Автором проанализированы уровни экспрессии гена распознающего рецептора врождённого иммунитета TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке десны и содержание цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  в зубодесневой жидкости в исследованных группах. Проведён сравнительный анализ и определены зависимость показателей экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  у больных с переломами челюстей в динамике в процессе лечения ортопедическими шинирующими конструкциями.

Полученные данные оценки показателей врождённого иммунитета в слизистой оболочке десны методом ПЦР-РВ у больных с воспалительными заболеваниями пародонта позволяют уточнить диагноз и прогноз течения заболевания. Гиперэкспрессия гена TLR2, ассоциированная со снижением экспрессии гена hBD-2, указывает на нарушение нормального функционирования системы врождённого иммунитета.

Раздел завершается описанием разработанного автором алгоритма диагностики и профилактики развития воспаления в тканях пародонта при лечении переломов челюстей шинирующими конструкциями. К группе риска рекомендовано относить пациентов со сниженным уровнем экспрессии гена hBD-2, а предложенный способ профилактики способствует снижению



уровня воспалительных процессов в пародонте при лечении переломов челюстей шинирующими конструкциями.

Положительной оценки заслуживает интерпретация автором полученных результатов в разделе «Заключение». Качество того, как соискатель обобщает и анализирует собственные данные, критически сопоставляя их с результатами других исследований, свидетельствует о его широком научном кругозоре. В этой связи следует отметить, что представленная работа выполнена на стыке двух устоявшихся самостоятельных научных направлений – стоматологии и иммунологии. Исследования на стыке наук всегда требуют от авторов особой тщательности и профессиональной компетентности в нескольких областях. Автор рассматриваемой работы продемонстрировал и то, и другое, что в целом позволяет говорить о нем как о состоявшемся ученом.

Диссертация завершается шестью выводами, которые отражают достижение поставленной цели и решение сформулированных задач исследования, а также разработанными практическими рекомендациями.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. На основе материалов диссертационного исследования опубликовано 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. Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях.

### **Замечания по диссертационной работе**

В целом исследование отвечает всем требованиям, предъявленным к кандидатским диссертациям. В качестве дискуссии, хотелось бы задать следующий вопрос:

1. Как на Ваш взгляд, наличие гиперэкспрессии гена TLR2, ассоциированной со снижением экспрессии гена hBD-2, может проявиться

поражением тканей пародонта в отсутствие лечения переломов челюстей шинирующими конструкциями?

### **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 научная задача - разработан подход к оценке состояния врожденного иммунитета у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, заключающийся в оценке экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке десны методом ПЦР-РВ. Показано, что изменение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2, сочетающееся с гиперэкспрессией гена TLR2, при повышенной микробной нагрузке приводит к увеличению продукции цитокинов (TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), что способствует развитию хронического воспаления и повреждению тканей пародонта. Определение этих показателей облегчает уточнение диагноза и прогноз развития течения заболевания. У больных с переломами челюстей, при консервативном методе лечение ортопедическими шинирующими конструкциями, разработанный метод диагностики позволяет выявить нарушения в системе врождённого иммунитета в слизистой десны, характеризующиеся снижением экспрессии гена hBD-2 ниже  $68,74 \times 10^5$  копий мРНК относительно 1 млн копий гена актина, что делает возможным отнесение таких пациентов к группе риска по развитию воспалительных заболеваний тканей пародонта.



По своей актуальности, научной новизне и практической полезности полученных результатов, 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», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а 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 лабораторией патогенеза и  
методов лечения инфекционных заболеваний

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова,

доктор медицинских наук (специальность

14.03.09 – клиническая иммунология,

аллергология), профессор



Балмасова Ирина Петровна

Подпись д.м.н., профессора Балмасова И.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Телефон: 8 (495) 609-67-00 e-mail: msmsu@msmsu.ru