

ОТЗЫВ

официального оппонента Блашковой Светланы Львовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Тихомировой Екатерины Александровны на тему: «Предикторная роль β -дефензина-2 в развитии воспалительных заболеваний пародонта», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.016.06 при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертации несомненна, что подтверждается эпидемиологическими данными, которые демонстрируют повсеместную распространенность воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП). Данная группа заболеваний по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в структуре оказания стоматологической помощи. Известно, что несмотря на все имеющиеся достижения в области пародонтологии, проблемы ранней диагностики, прогнозирования развития и отягощения течения воспалительных заболеваний пародонта остаются в центре внимания многочисленных исследований и являются актуальными для современной стоматологии. Кроме того, важен поиск предикторов для выявления лиц, относящихся к группам риска по возникновению ВЗП. На необходимость развития превентивной, персонализированной медицины указывают многочисленные принятые государственные программы, в частности, приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины», согласно которому важным, активно развивающимся направлением является персонализированная медицина, базирующаяся на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров с целью выявления предрасположенности к развитию заболеваний. В пародонтологии, как и в других областях

медицины, существует необходимость внедрения принципов использования предикторов развития ВЗП с применением безопасных, неинвазивных, но в то же время эффективных методов. Вступая в эру персонализированной медицины, не стоит забывать и о задачах по составлению генетического паспорта человека, который будет незаменимым кладезем информации об индивидуальных особенностях каждого пациента. В соответствии с этой актуальной задачей в данной работе освящен вопрос частоты встречаемости однонуклеотидных вариаций в гене DEFB4A, что успешно дополняет имеющиеся знания о роли генетических факторов в этиологии ВЗП.

В связи с этим, диссертационная работа Тихомировой Е. А. посвящена актуальной проблеме не только поиска предиктора, с чем она, безусловно, успешно справилась, но и разработке прогностических моделей, благодаря которым можно индивидуально определить вероятность развития ВЗП.

Учитывая, насколько важные функции выполняют такие антимикробные белки, как β -дефензины, первостепенной задачей в стоматологии является изучение вопроса о том, почему и как разбалансируется этот защитный иммунный барьер.

С позиции вышесказанного изучение уровня HBD-2 в десневой жидкости в норме и при различных патологических состояниях тканей пародонта, а также поиск маркеров для включения их в диагностическую практику, лечение и динамическое наблюдение пациентов с ВЗП для повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий является актуальным.

Таким образом, очевидно, что тема диссертационного исследования Тихомировой Е. А. имеет большое теоретическое, практическое, а также общественно-политическое значение для здравоохранения.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования не вызывает сомнений. Во-первых, в работе использована и апробирована на территории Российской Федерации новая

Международная классификация заболеваний и состояний пародонта и тканей вокруг имплантатов. Помимо использования ее для формирования групп исследования автор дала четкий алгоритм её практического применения.

Во-вторых, впервые у жителей города Москва и Московской области было проведено определение концентрации HBD-2, изучена ее связь с клиническими проявлениями ВЗП, оценено влияние пародонтопатогенов на уровень данного белка, выявлены критические уровни HBD-2, при которых можно говорить о повышении риска развития ВЗП.

Большой интерес вызывают прогностические модели, которые позволяют индивидуально рассчитать вероятность возникновения ВЗП. Также впервые обнаружена ассоциация мутации в ССААТ-блоке (rs2740086) с развитием хронического генерализованного пародонтита стадии III-IV степеней В и С. Автором проведен глубокий статистический анализ, позволяющий выявить всесторонние взаимосвязи между определяемыми показателями.

Работу с положительной стороны характеризует правильно выбранный научно-методический подход. Дизайн диссертационного исследования является логичным, соответствует сформулированной цели, поставленным задачам и выводам.

Для достижения поставленной цели диссертантом были сформулированы и полностью решены 5 научно-практических задач. Для решения каждой задачи применены современные методы научного поиска. В ходе их решения автором было проведено определение частоты встречаемости пяти основных видов пародонтопатогенов и их комплексов, определение концентрации HBD-2 в десневой жидкости у лиц с разным пародонтологическим статусом, а также идентификация точечных мутаций в гене DEFB4A.

Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы и соответствуют целям и задачам исследования. Выводы согласуются с полученными результатам исследования и отражают итоги проводимой

работы. Практические рекомендации, сформулированные по результатам исследования, конкретны, воспроизводимы и предназначены как для научных сотрудников, так и для практикующих врачей стоматологов.

Результаты, полученные в диссертационной работе Тихомировой Е.А., а также выводы и рекомендации обладают несомненной научной новизной и достоверностью.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Значимость для науки определяется тем, что Тихомировой Е.А. научно обоснована необходимость определения концентрации HBD-2 в десневой жидкости, а также точечной мутации rs2740086 в диагностических целях. Автором впервые в качестве предиктора развития ВЗП предложен белок HBD-2. Кроме того, выявленная ассоциация rs2740086 с хроническим генерализованным пародонтитом стадии III-IV степени В, указывает на необходимость углубленного изучения в данном направлении, проведения крупномасштабных популяционных исследований. Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке рекомендации по совершенствованию методов диагностики раннего и осложненного течения ВЗП, позволяющие оптимизировать подходы обследования пациентов. На основе полученных данных созданы прогностические модели, дающие возможность с высокой долей вероятности определить возникновение и развитие ВЗП. Кроме того, автором представлена методика постановки диагноза по новой Международной классификации заболеваний и состояний пародонта и тканей вокруг имплантатов, которая может быть использована в повседневной практике врача-пародонтолога.

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием достаточного объема клинического материала и современных клинико-лабораторных методов исследования, позволяющих достичь

решения поставленных задач. Так, автором проведено обследование 348 человек, которые в соответствии с критериями включения, невключения и исключения были распределены по группам исследования и контроля. В работе собрано достаточное количество биологических проб четырех видов (более 1000 образцов), применены высокотехнологичные методы исследования, благодаря чему получены репрезентативные показатели. При анализе данных применен широкий арсенал методов параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ, позволяющий выявить корреляционные связи между результатами клинических и лабораторных исследований, построить прогностические модели.

Результаты исследований доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней. Основное содержание работы достаточно полно отражено в 16 печатных работах, в том числе 7 работах в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования России.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа Тихомировой Е.А. имеет традиционный стиль, хорошо оформлена, изложена на 193 страницах машинописного текста, включает введение, 4 главы, отражающие обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы и практические рекомендации, в том числе 22 рисунка, 11 диаграмм и 18 таблиц. Список литературы включает 270 наименований (45 отечественных и 225 зарубежных источников).

Во введении автор обосновывает актуальность проведенного исследования, формулирует цель, задачи исследования научную новизну, практическую значимость работы, а также представляет положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы, в котором представлены современные данные об этиологии и патогенезе ВЗП, о функциях и роли HBD-2, особенностях строения гена DEFB4A, кодирующего данный белок. Обзор литературы заслуживает положительной оценки, что свидетельствует о хорошей ориентации автора в современной научной литературе по данной проблеме.

Во второй главе представлены данные по описанию исследуемой выборки пациентов, рассуждения автора по применению новой классификации заболеваний и состояний тканей пародонта и тканей вокруг имплантатов, изложены материалы и методы клинико-лабораторных исследований, дана их подробная характеристика, описаны критерии включения, невключения, исключения пациентов.

В третьей главе представлены результаты клинических и лабораторных исследований. Проведено сравнение клинических показателей у лиц с разным пародонтологическим статусом. Представлены результаты молекулярно-генетического, иммуноферментного анализа, а также проведенного секвенирования. Детально показаны взаимосвязи между всеми изучаемыми показателями. Дано описание методики построения прогностических моделей, созданных исходя из полученных результатов. Автором закономерно и логично проведены определение пяти основных видов пародонтопатогенов в содержимом зубодесневой борозды и пародонтального кармана, поиск однонуклеотидных вариаций в гене DEFB4A, имеющих местное и общее влияние на уровень HBD-2 в десневой жидкости. Приведенные диаграммы и таблицы являются высоко информативными, убедительно отражают суть и результаты проводимых клинико-лабораторных исследований, облегчают понимание текста. Нельзя не отметить высокий уровень статистической обработки полученных результатов.

В четвертой главе проведено сопоставление результатов клинических, молекулярно-генетических исследований с результатами иммуноферментного анализа, обсуждение полученных результатов. Автор проводит сопоставление

своих результатов с уже имеющимися данным, полученными отечественными и иностранными учеными.

Завершает работу глава «Заключение», в которой диссертантом приведены перспективы дальнейших исследований.

Выводы диссертации научно обоснованы и вытекают из цели и задач выполненного исследования.

Практические рекомендации заключаются в формулировании необходимости введения определения концентрации HBD-2 на клиническом приеме, дальнейшего изучения однонуклеотидной вариации rs2740086 в гене DEFB4A в качестве предиктора ВЗП, а также использования прогностических моделей для определения вероятности развития ВЗП, включающей такие критерии, как наличие пародонтопатогенов, концентрация HBD-2 и индекс зубного налета.

Диссертация соответствует шифру и формуле паспорта научной специальности 3.7.1. Стоматология.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Важность результатов диссертационного исследования Тихомировой Е.А. очевидна. Применение прогностических моделей развития ВЗП и определение концентрации HBD-2 будут способствовать повышению качества ранней диагностики этих заболеваний.

Считаю необходимым использовать научные положения, выводы и практические рекомендации по результатам исследования в учебном процессе на этапах вузовской подготовки стоматологов, на этапах постдипломного образования и в системе НМО, а также внедрять в практическую деятельность врачей-стоматологов.

Кроме того, полученные результаты могут лечь в основу создания тест-систем как для определения уровня HBD-2 в десневой жидкости, так и для выявления мутации rs2740086 гена DEFB4A.

Соответствие содержанию автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертации, соответствует установленным требованиям. Структура автореферата представлена в классической форме, текст иллюстрирован достаточным для понимания количеством рисунков и таблиц. Текст изложен грамотно, четко, логично.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по данной диссертационной работе нет. К автору есть ряд вопросов по материалам работы.

1. Почему концентрация β -дефензина-2 в старших возрастных группах выше, чем у более молодых людей?
2. Какова роль ССААТ-бокса, почему важна эта последовательность нуклеотидов?

Заключение

Диссертационная работа Тихомировой Екатерины Александровны на тему: «Предикторная роль β -дефензина-2 в развитии воспалительных заболеваний пародонта», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), выполненная по научным руководством доктора медицинских наук, профессора Атрушкевич Виктории Геннадьевны, является законченным квалификационным научным трудом, в котором решается важная для практической стоматологии задача – повышение эффективности ранней диагностики и профилактики осложненного течения воспалительных заболеваний пародонта путем измерения уровня β -дефензина-2 в десневой жидкости, идентификации пяти основных видов пародонтопатогенов, определения индекса зубного налета и выявления однонуклеотидной вариации rs2740086 в области гена DEFB4A.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности результатов и выводов

В диссертационный совет 21.2.016.06

при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

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

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Тихомировой Екатерины Александровны на тему: «Предикторная роль β -дефензина-2 в развитии воспалительных заболеваний пародонта» по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Блашкова Светлана Львовна	Доктор медицинских наук, 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России	1. Блашкова, С. Л. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндо-пародонтальных поражений (обзор литературы) / С. Л. Блашкова, Е. В. Крикун // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 4 (85). – С. 25-28. 2. Выбор тактики лечения пациентов при эндопародонтальных поражениях с первичным поражением пародонта и вторичным вовлечением эндодонта / С. Л. Блашкова, Ю. В. Фазылова, Л. В. Алферов, Д. Ш. Хасанов // Эндодонтия Today. – 2018. – № 3. – С. 8-12. 3. Влияние диодного лазера на динамику клинических показателей у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями / С. Л. Блашкова, Е. В. Крикун, К. Г. Караков [и др.] //

			<p>Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 125-126.</p> <p>4. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста / С. Л. Блашкова, Т. Н. Модина, А. К. Абдрахманов [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 1 (73). – С. 19-25.</p> <p>5. Динамика клинических и иммунологических показателей при комплексном лечении эндодонтических поражений, включающем лазерную терапию / С. Л. Блашкова, Е. В. Крикун, И. Г. Мустафин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 322-328.</p> <p>6. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндодонтическими поражениями / Р. А. Салеев, С. Л. Блашкова, Е. В. Крикун [и др.] // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 17-24.</p>
--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК РФ.

Выше представленные данные подтверждаю, согласна на обработку персональных данных.

Заведующая кафедрой терапевтической стоматологии

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

И.И. Мустафин *И.И. Мустафин*
Блашкова С.Л. заверяю.
 Учёный секретарь Ученого Совета ФГБОУ
 ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
 д.м.н. *И.И. Мустафин*
 20 г.



С.Л. Блашкова

С.Л. Блашкова

« 29 » декабря 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес организации: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Тел. 8(843)236-06-52, Сайт: kazangmu.ru, E-mail: rector@kazangmu.ru