

ОТЗЫВ

официального оппонента Ивановой Елены Владимировны, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапевтической стоматологии имени профессора В.С. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Арутюняна Александра Артемовича на тему «Мониторинг распространенности генов резистентности к антибиотикам у больных хроническим пародонтитом», 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 специальностям: 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) и 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации. Эффективное лечение пародонтита составляет одну из главных задач современной стоматологии. Многочисленные исследования российских и зарубежных ученых свидетельствуют об интересных результатах в поиске новых алгоритмов комплексной терапии хронического пародонтита. Лечение хронического пародонтита всегда комплексное и только в этом случае реабилитация пациентов может состояться. Этиология хронического генерализованного пародонтита связана с взаимодействием факторов микробной агрессии и иммунных механизмов, которые находятся в тесном взаимодействии с состоянием орального микробиома. Автор сосредоточил свой научный интерес на обосновании рациональной химиотерапии в пародонтологии на основании результатов изучения молекулярных маркеров антибиотикорезистентности. Образование патогенными микроорганизмами биопленки, защищающей их от воздействия не только иммунных сил организма, но и от антимикробного действия антибиотиков и других препаратов, создает возможности передачи ими генов антибиотикорезистентности в своем составе. Отсутствие фундаментальных

исследований в этой области в стоматологии препятствует совершенствованию патогенетического лечения ХГП, поэтому научное направление, выбранное Арутюняном А.А., является своевременным и актуальным.

Научная новизна исследований и полученных результатов

Один из выводов этой работы говорит об эффективности молекулярно-генетического исследования (ПЦР) перед фенотипическим методом по чувствительности и специфичности, что позволит сделать выбор при проведении исследований. Следует отметить, что автору удалось выявить группы генов, кодирующих резистентность патогенных представителей микробиоты полости рта к антибиотикам *in vitro*, получить новые данные по сравнительным результатам мониторинга устойчивости резидентных и пародонтопатогенных видов микроорганизмов (микробиоты) полости рта к антибиотикам.

Важнейшим достижением этого исследования является актуализация и систематизирование данных по чувствительности пародонтопатогенных бактерий к антибактериальным препаратам, в том числе и резидентных, определена встречаемость антибиотикорезистентных штаммов пародонтопатогенных бактерий, выделенных при пародонтитах и, создана математическая база данных усреднённого резистома.

Впервые уточнены механизмы возникновения резистентности микробиоты полости рта при хроническом генерализованном пародонтите к антибактериальным препаратам (плазмидные или хромосомные) и на основании данных молекулярно-генетического метода исследования (ПЦР) усовершенствованы показания для проведения диагностики лекарственной устойчивости у этих пациентов.

Несомненной заслугой автора является изучение используемых в настоящей работе для лечения пациентов с хроническим пародонтитом амоксициллина/клавуланата натрия и доксициклина в форме «Солютаб». Амоксициллин/клавуланат натрия и доксициклин имеют преимущества в

терапии обострений хронического пародонтита, воздействуя на разные механизмы развития микробных популяций, включая варианты устойчивых представителей пародонтопатогенной микробиоты полости рта.

Еще один вывод заслуживает внимания. Усовершенствованы показания к применению антибактериальных препаратов при пародонтите в фазу обострения, ремиссию и послеоперационный период на основании данных о механизмах резистентности и патогенезе микробиоценоза полости рта с помощью ПЦР.

Подобные исследования позволяют расширить и уточнить, персонифицировать терапию пародонта в различных состояниях и уверенно использовать известные химиопрепараты для эффективного их применения.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании обеспечивается, прежде всего, продуманным дизайном, сформулированными целью и задачами, тщательным подобранным блоком методик микробиологического мониторинга. В исследование включены 90 человек, которые случайным образом были рандомизированы на три группы с хроническим пародонтитом в стадии ремиссии и обострения. Выводы и практические рекомендации обоснованы и сформулированы на основе достаточного объема проведенных исследований, статистического анализа, полученных данных и их корректной интерпретации.

При статистической обработке полученных результатов использовались методы описательной статистики. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.1.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) – программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020; Microsoft Office 16.38 (Microsoft Corp.).

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников кафедр микробиологии, вирусологии, иммунологии; пропедевтики стоматологических заболеваний стоматологического факультета; лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ) ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, и кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ 17.01.2023. и множестве международных научно-практических конференциях.

Результаты исследования применяются в образовательном процессе со студентами и ординаторами кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, отражены 2-х учебных пособиях.

Научная и практическая значимость работы

Научную значимость проведенной работы определяет дизайн исследования, его планирование, анализ полученных результатов и формулирование научных положений, выводов и практических рекомендаций. Впервые автору удалось сформировать популяционную базу данных усреднённого резистоста на примере Московского региона Российской Федерации, что позволило обосновать рациональный алгоритм выбора антибактериальной химиотерапии (амоксциллин/клавуланат натрия или доксициклин/солютаб) в сочетании с проведением базового комплекса терапии пародонта. В Московском регионе определялась высокая частота выявления генов, кодирующих устойчивость к таким препаратам как макролиды и линкосамиды (29,8 - 45,6%). Микроорганизмы *Streptococcus spp.*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella intermedia* и *A. actinomycetemcomitans* доминировали среди устойчивых штаммов.

Пародонтологическое лечение получило обоснование для использования схем системной антибактериальной терапии. Результаты проведенного исследования показали преимущества использования молекулярно-генетического исследования (ПЦР) для определения чувствительности к антибиотикам. Это и определило практическую значимость настоящего исследования. Предложены альтернативные схемы системной антибиотикотерапии (амоксциллин/клавуланат или доксициклин в форме «солютаб»).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Арутюняна А.А. является завершенным клиническим исследованием, выполненном на высоком научном и методическом уровне. Выполненная работа построена по ГОСТ 3 7.011-2011 г. Структура диссертации носит традиционный характер. Работа изложена на 167 страницах, состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов в виде заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В нее включены (29 таблиц, 34 рисунка. Список литературы состоит из 283 источников, в том числе 118 отечественных и 165 – иностранных авторов.

Во Введении автором указана степень разработанности темы, ее актуальность, четко сформулированы цель и задачи, научные положения, новизна работы. Достоинством этой работы являются написанные автором резюме к каждой из глав, что, несомненно, делает научный труд более академичным, легко воспринимаемым. Главы написаны интересно, содержат иллюстративный материал, облегчающий восприятие. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-отраслевыми программами: 30.04 Вопросы хирургической стоматологии и обезболивания и 11.01 Медицинская микробиология. Регистрационный номер темы НИР — АААА-А17-117091840021-2.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов диссертации и объективно и полноценно отражают основные

положения проведенных исследований. Материал всех глав диссертации изложен последовательно и убедительно. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии позвольте задать вопросы: пациентам антибиотики назначали per os, по вашему мнению следует ли применять и заместительную терапию (про-, пребиотики)?

Оценка соответствия содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном соответствии с содержанием диссертации и адекватно отражает представление о работе в целом.

Заключение

Диссертационная работа на Арутюняна Александра Артемовича на тему «Мониторинг распространенности генов резистентности к антибиотикам у больных хроническим пародонтитом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) и 3.1.7 Стоматология (медицинские науки) является законченным квалификационным научным трудом, выполненном под научным руководством д.м.н., профессора Ипполитова Евгения Валерьевича и д.м.н., Саркисяна Микаела Альбертовича, в котором решена важная для практической стоматологии задача - повышение эффективности комплексного лечения хронического пародонтита путем дифференцированного включения антибиотиков с учётом стадии развития заболевания.

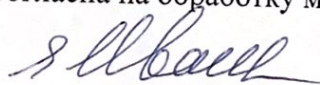
По своей актуальности, методам и объёму выполненных исследований, научному содержанию, новизне и достоверности результатов диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям п.9

постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 № 101), применяемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Арутюнян Александр Артемович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.11. «Микробиология» (медицинские науки) и 3.1.7. «Стоматология» (медицинские науки).

Официальный оппонент

Профессор кафедры терапевтической стоматологии имени профессора В.С. Иванова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.7. Стоматология (медицинские науки)), доцент

Согласна на обработку моих персональных данных



Елена Владимировна Иванова

Подпись д.м.н., доцента Е.В. Ивановой заверяю

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

14.09.2023 .



Т.А. Чеботарёва

123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1
e-mail: rmapo@rmapo.ru, <https://rmapo.ru/>
тел.8-499-252-21-04

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

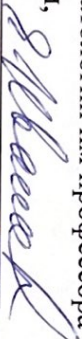
об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Арутюняна Александра Александровича, соискателя ученой степени кандидата
медицинских наук на тему: «Мониторинг распространённости генов резистентности к антибиотикам у больных хроническим
пародонтитом» по специальности: 1.5.11 – «Микробиология» (медицинские науки), 3.1.7 – «Стоматология» (медицинские науки)

<p>Фамилия, Имя, Отчество (полностью)</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защита диссертация. Ученое звание (при наличии).</p>	<p>Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)</p>	<p>Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)</p>
<p>Иванова Елена Владимировна</p>	<p>доктор медицинских наук, специальность 3.1.7 –стоматология (медицинские науки), доцент</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"</p>	<p>Профессор кафедры терапевтической стоматологии им. профессора В.С. Иванова</p>	<p>1. Оценка состояния микрогеодинамики в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фотодинамической терапии / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова, Е.Ю. Кукса // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 68-72. 2. Применение фотодинамической терапии в комплексе лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова, Е.Ю. Кукса, И.Е. Гусева // Стоматология. – 2023. – Т. 102, № 2. – С. 11-15. 3. Повышение эффективности повторного эндодонтического лечения посредством механического удаления биопленки корневых каналов (обзор) / Е.В. Иванова, Е.Г. Сабанцева, Е.В. Петушкова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 6-12. 4. Оценка остеоинтеграции методом резонансно-частотного анализа у пациентов с различной минеральной плотностью костной ткани (клинические и биомеханические аспекты): проспективное</p>

		<p>профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. https://tmaro.ru/</p>	<p>4. Оценка остеointеграции методом резонансно-частотного анализа у пациентов с различной минеральной плотностью костной ткани (клинические и биомеханические аспекты): проспективное исследование / А.Р.Г. Агазде, Р.Р.О. Агазде, М.А. Амхадова, Е.В. Иванова // Российский медицинский журнал. - 2022. - Т. 28, № 2. - С. 133-140.</p> <p>5. Профилактика осложнений после хирургического лечения переломов костей лицевого черепа / Демьянов В.И., Амхадов А.В., Амхадова М.А., Иванова Е.В., Демьянов В.И., Амхадов И.С. // Российский медицинский журнал. - 2022. - Т. 28, № 4. - С. 315-320.</p> <p>6. Оценка эффективности применения ополаскивателя, содержащего антисептик октенидина дигидрохлорид // Е.Г.Сабанцева, Н.А.Дмитриева, Е.А.Авраменко, Е.В.Иванова, Е.Г.Ежова, В.П.Почивалин // Стоматология. -2021, - vol. 100, no.2, С. 32-395.</p> <p>7. Влияние ополаскивателя Октелиндол на микрофлору//Е.Г.Сабанцева,Н.А.Дмитриева,Е.В.Иванова,Е.Г.Ежова,Е.А.Авраменко//Материалы XXI ежегодного научного форума «Стоматология 2019», ж.Стоматология,№,2019, 76 С.</p>
--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. Выше представленные данные подтверждено и даю согласие на обработку персональных данных:

Профессор кафедры терапевтической стоматологии им профессора В.С. Иванова
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
д.м.н, доцент



Елена Владимировна Иванова
« 19 » _____ 2023г.

Подпись официального оппонента д.м.н., доцента Елены Владимировны Ивановой заверяю
Учѣный секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н, профессор



Татьяна Александровна Чеботарѣва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
E-mail: tmaro@tmaro.ru Телефон: 8 (495) 680-05-99