

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Арутюняна Александра Артёмовича: «Мониторинг распространенности генов резистентности к антибиотикам у больных хроническим пародонтитом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.11. Микробиология (медицинские науки), 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

В настоящее время применение антибактериальной химиотерапии следует признать необходимым компонентом при лечении патологии пародонта, однако возрастающая устойчивость пародонтопатогенных видов бактерий к антибиотикам препятствует ее успешному проведению, а механизмы возникновения резистентности и методы предупреждения мало изучены. Учитывая данные отечественных и зарубежных исследователей по нарастанию частоты выявления резистентности при воспалительных заболеваниях рта и челюстно-лицевой области, становится очевидной необходимость разработки более широкого использования новейших методов генотипического определения резистентности, так как традиционный диско-диффузионный метод не позволяет полноценно судить о механизмах генетического кодирования устойчивости.

В связи с этим, цель работы А.А. Арутюняна, которая заключалась в обосновании рационального применения антибактериальной химиотерапии с учётом выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности на основании мониторинга данных фенотипических и генотипических методов исследования при различных схемах пародонтологического лечения, весьма актуальна и своевременна.

Выбор антибиотика для антибактериальной химиотерапии при проведении комплексного лечения патологии пародонта является довольно сложной задачей ввиду широкого распространения резистентности как среди анаэробных пародонтопатогенных, так и аэробных видов микроорганизмов, о чём свидетельствует высокая частота выявления генов резистентности, показанная в исследовании А.А. Арутюняна.

Новизна и практическая значимость исследования очевидна. Диссертантом проведён широкий круг экспериментальных и клинических микробиологических исследований (всего обследовано 153 пациента), позволивший получить комплексную картину о качественном и количественном составе микробиоты пародонта и оценить динамику её изменения в 3-х группах сравнения: с хроническим пародонтитом в стадии обострения, хроническим пародонтитом в стадии ремиссии с последующей дентальной имплантацией, а также у практически здоровых пациентов с интактным пародонтом, обратившихся к стоматологу с профилактической целью. Дизайн данного комплексного сравнительного анализа использован автором впервые и в значительной степени определил новизну исследования.

После проведения идентификации штаммов, выделенных при культуральном исследовании, осуществляли молекулярно-генетическое исследование путём RT-PCR с использованием специфичных праймеров для выявления соответствующих R-генов. В качестве контролируемых генетических детерминант для оценки резистомы были использованы известные генетические маркеры *bla_{DNA}* – к пенициллинам, *bla_{CTX-M}* и *mecA* – к цефалоспорином 1 и 2 поколений, *ermB* и *mef* – к макролидам, линкозамидам и стрептограминам, *vanA* и *vanB* – к гликопептидам, *tetM* и *tetQ* – к тетрациклинам, а также гены интеграз *int*, значительная часть которых, следует отметить, диссертантом выявлена впервые у представителей пародонтопатогенной микробиоты. Наиболее часто (33 % пациентов) выявляли генетические детерминанты *vanA*, *vanB* и *mef*, несколько ниже – *tetM* и *int*. Минимальная частота (менее 6 %) установлена для маркеров *bla_{CTX-M}* и *mecA*, а также *tetQ*.

Интересным фактом, выявленным в исследовании диссертанта, является то, что у пациентов, получавших системное лечение антибиотиками, выявлено увеличение частоты детекции устойчивых штаммов уже через 1 месяц и возрастание к 6-му месяцу (особенно выраженное после использования препарата доксицилин/соллютаб), но с последующим возвращением к

исходному уровню к концу года после завершения однократного курса химиотерапии. Значительные изменения в течение всего времени обследования наблюдали также и в группе пациентов, получавшей лечение амоксициллином/клавуланатом. В среднем, доля устойчивых микроорганизмов увеличивалась через месяц после терапии до 43 %, а затем значительно снижалась к 6-му и 12-му месяцу после лечения. Интересно, что выборочный контроль динамики показателей резиста пародонтопатогенов I порядка установил, что представители грамотрицательной пародонтопатогенной микробиоты *Tannerella forsythia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* не были обнаружены ни в одной из групп пациентов. Напротив, устойчивые штаммы ведущего пародонтопатогенного вида *Porphyromonas gingivalis* были выявлены повторно у 11 % пациентов, как в группе, получавшей системное лечение препаратом доксициклин/солютаб, так и в группе, получавшей системное лечение амоксициллином/клавуланатом, однако, эти показатели статистически достоверно не отличались от таковых в группе сравнения без антибиотикотерапии.

Важным элементом микробиологического мониторинга штаммов, выделенных от пациентов, определяющим новизну исследования, является использование программируемого автоматического культивирования, которое позволило определить тенденции развития бактериальных популяций (как монокультур, так и значимых консорциумов) в сочетании с антимикробным препаратом и дать их персонализированную оценку.

Полученные автором данные характеризуются грамотным логическим построением и соответствующим уровнем статистического анализа, который заключался в построении зависимости между имеющимися показателями (регрессия) с обязательной проверкой адекватности полученных результатов; для подтверждения возможности использовать указанную зависимость применен критерий Фишера (F-тест).

Результаты исследования отражены в 13 публикациях автора, докладах на конференциях, внедрены в учебный процесс и практику стоматологии.

Заключение

Автореферат и диссертационная работа Арутюняна Александра Артёмовича: «Мониторинг распространенности генов резистентности к антибиотикам у больных хроническим пародонтитом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) и 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) отвечает критериям внутреннего единства исследования, а по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с последующими изменениями в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Арутюнян Александр Артёмович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) и 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).


Зав. лабораторией антимикробных препаратов
отдела молекулярной микробиологии ФБУН
«Государственный научный центр прикладной
микробиологии и биотехнологии» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
Российской Федерации,
кандидат биологических наук



Фурсова Надежда
Константиновна

Подпись кандидата биологических наук Фурсовой Н.К. заверяю.
Учёный секретарь ФБУН ГНЦ ПМБ,
доктор биологических наук
04.09.2023 г.



 Коломбет Л.В.

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека Российской Федерации.

Адрес организации: Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А»,
д. 24, Tel. 7(4967)36-00-03; Fax. 7(4967)36-00-10
8-916-430-72-22 E.mail fursova@obolensk.org