

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мандра Юлии Владимировны о научной и практической значимости диссертационной работы Абдрахманова Айрата Камилевича на тему: «Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у лиц молодого возраста», представленной в диссертационный совет Д208.067.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики определяется высокой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в России (92-98% в различных регионах). По данным эпидемиологических исследований ВОЗ, максимальный уровень заболеваемости приходит на молодой возраст - 80% жителей планеты в возрастной группе 15-18 лет страдают гингивитом или начальной стадией пародонтита.

Выявление факторов риска, прогнозирование течения, своевременная коррекция на ранних стадиях воспалительного процесса тканей пародонта приобретает все большее значение, поскольку позволяет своевременно предпринять комплексные лечебно-профилактические мероприятия и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболеваний.

Ведущим фактором в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время считается микробный, при этом особая роль отводится присутствию облигатно-анаэробных представителей, обладающих высокой степенью патогенности, адгезивности и инвазивности к тканям пародонта. Агрессивные свойства данных микроорганизмов могут обладать целенаправленным токсическим действием на пародонтальные ткани или опосредованно влиять на них через комплекс выраженных иммунопатологических механизмов: активации системы комплемента, продукции гидролитических ферментов - коллагеназы, фосфолипазы,

нейраминидазы, что в комплексе приводит к разрушению тканевых структур, активному прогрессированию и утяжелению патологического процесса.

Однако комплексная микробиологическая диагностика воспалительных заболеваний пародонта не всегда представляет развернутую оценку микробного представительства во всех биотопах полости рта. Микробиота полости рта человека - один из наиболее разнообразных микробиомов организма человека, представленный более 700 видами бактерий. Тем не менее, остается недостаточно изученным вопросом, что в значительной степени связано с существованием смешанных микробных биопленок и наличием в их составе бактерий, обозначаемых как «некультивируемые» и «пока не культивируемые» на простых питательных средах. Исследования маркеров микробного происхождения в поддержании гомеостаза полости рта, в том числе в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта, весьма многочисленны, но требуют конкретизации и систематизации применительно к конкретным возрастным группам пациентов, особенно лицам молодого возраста.

Таким образом, воспалительные заболевания пародонта по-прежнему составляют актуальную, нерешенную проблему современной стоматологии в связи с высоким уровнем распространенности у населения различных популяций, частой манифестацией клинических проявлений у лиц молодого трудоспособного возраста, развитием хронического прогрессирующего течения у лиц с коморбидной патологией, возможностью развития осложнений на фоне лечения без учета необходимости элиминации пародонтопатогенов. Особую значимость приобретает возможность таргетного воздействия на ранние проявления воспалительного процесса в тканях пародонта, нормализацию микробиоты и местного иммунитета полости рта у лиц молодого возраста.

Цель диссертационной работы Абдрахманова Айрата Камилевича - совершенствование методических подходов к диагностике ВЗП на основе протеомного и метагеномного анализа микробиоты пародонтальных

пространств и выявления нанообъектов в ротовой жидкости пациентов молодого возраста.

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

Методологически верно определены цель и задачи исследования. Структура изложения результатов исследования вполне соответствует последовательности поставленных задач. Обоснованность научных положений определена достаточным количеством исследовательского материала, широким арсеналом современных методов исследования, статистической обработкой полученных данных в полном соответствии с требованиями доказательной медицины.

Представленный материал свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы, убеждает в обоснованности и достоверности научных фактов. Сначала выполнено эпидемиологическое исследование с целью выявления факторов риска развития ВЗП, которым подвержены молодые люди 18-19 лет, затем проведено комплексное стоматологическое обследование пациентов. Далее определена видовая принадлежность выделенных микроорганизмов методом прямого белкового профилирования MALDI-TOF масс-спектрометрии, выделен состав метагенома пародонтальных пространств по результатам ДНК секвенирования. Методом негативного контрастирования электронной микроскопии обнаружены нанообъекты с видимой кристаллизацией размером 20-200нм в ротовой жидкости.

Избранные автором методы исследования многочисленны, современны, информативны, соответствуют цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов выполненных исследований, адекватны тематике исследования и обоснованы правильным распределением, репрезентативной выборкой объема наблюдений, соответствующей статистической обработкой данных с использованием пакета прикладных программ.

Достоверность и научная новизна исследования

Рабочая гипотеза исследования построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в современной литературе данными по изучаемой тематике. Достоверность и научная новизна результатов не вызывает сомнений.

Впервые определены особенности протеомного профиля микробиома пародонтальных пространств на ранних стадиях ВЗП у лиц 18-19 лет: увеличение доли *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2.127), *Staphylococcus epidermidis* 10547 CHB (2.208), *Corynebacterium variabile* DSM 20132 TDSM (1.71), *Bacillus pumilus* DSM 13835 DSM (2.053), *Staphylococcus epidermidis* 10547 CHB, *Bacillus pumilus* DSM 13835 DSM, *Corynebacterium variabile* DSM 20132 TDSM, выявление неопределенных филотипов на уровне родов TM7-3, *Mogibacteriaceae*. Установлен научный факт образования ассоциаций филотипов *Fusobacterium*, *Veillonella* в биотопе десны при гингивите, отражающий инициальный этап ВЗП у лиц молодого возраста. На основе протеомного и метагеномного анализа впервые установлены клинко-микробиологические параллели, характеризующие состояние пародонта на ранних стадиях ВЗП у лиц молодого возраста на репрезентативной выборке в объеме 533 человека с учетом всех этапов исследования.

Анализ большого объема клинко-лабораторных данных, использование современных методов статистической обработки подтверждают достоверность исследований, обоснованность и аргументированность результатов.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Предложенные в диссертации диагностические методики с углубленной оценкой роли маркеров микробного происхождения имеют существенное практическое значение для стоматологии. Применение сформулированных клинко-микробиологических диагностических критериев позволит улучшить качество диагностики, прогнозировать течение, выбрать тактику лечения ВЗП у лиц молодого возраста. Результаты

проведенного исследования способствуют повышению эффективности первичной и вторичной профилактики ВЗП у лиц молодого возраста.

Практические рекомендации внедрены в клиническую работу государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская стоматологическая поликлиника» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, стоматологической поликлиники ООО «Камил - Дент». Для студентов стоматологического факультета издано учебное пособие: «Комплексный подход в диагностике и лечении хронического пародонтита у подростков», свидетельствующее о внедрении материалов в образовательный процесс.

Перспективный научный интерес представляет метагеномный анализ состава микробиот пародонтальных пространств условно здоровых пациентов в возрасте 18-19 лет, который позволил идентифицировать 183 филогенетических кластера на уровне родов, относящиеся к 17 филам, обнаружить уникальные микробные сообщества, ранее не встречающиеся в изученных метагеномах. Установленный уровень геномного состава микробиот может быть использован в качестве исходного материала для дальнейших исследований, в том числе, для разработки прогностических критериев, расчета относительных рисков развития ВЗП, выбора таргетных препаратов для лечения и профилактики.

Степень завершенности исследования и качество оформления работы

Диссертация построена по традиционному плану и включает в себя: введение, главу «Материалы и методы», главу результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиография содержит 422 источника, из них 196 - отечественных, 228 - зарубежных. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками, 10 таблицами, содержит приложения с авторским пакетом первичной документации.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, излагает цели и задачи, формулирует научную новизну и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом, автором проведен анализ достаточного количества литературы, всесторонне освещена проблема ВЗП у лиц молодого возраста.

Во второй главе подробно описана программа, материалы и методы исследования. На различных этапах работы использовались клинические, микробиологические, социологические методы исследования. Пародонтологический статус пациентов был оценен в рамках масштабного эпидемиологического стоматологического обследования по критериям ВОЗ, проводимого в городе Казани.

В третьей главе отражены результаты эпидемиологического клинического обследования пациентов. Определен стоматологический статус, распространенность и частота воспалительных заболеваний пародонта, состав микробиоты содержимого пародонтальных пространств и результаты микроскопического анализа ротовой жидкости у лиц с клинически интактным пародонтом и ранними проявлениями ВЗП.

В главе «Заключение» подведены основные итоги исследования, их интерпретация и обсуждение. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из сути работы, основаны на результатах проведенных исследований, соответствуют цели и раскрывают задачи исследования.

Автореферат полностью отражает все этапы исследования и сущность диссертационной работы, по объему и содержанию соответствует требованиям.

По результатам исследования опубликовано 15 печатных работ, из которых 4 в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России. Результаты работы апробированы на научно-практических конференциях различного уровня.

В качестве замечаний по диссертационной работе можно обозначить опечатки, орфографические и пунктуационные ошибки. Все вышеперечисленные замечания не носят принципиального характера.

В процессе оппонирования возникли вопросы, направленные на более полное раскрытие научно-практической значимости проведенного исследования:

1. Учитывали ли Вы соматическую сохранность пациентов и может ли повлиять наличие распространенных соматических заболеваний на результаты определения видовой принадлежности микробиоты и результаты определения кальцинированных наночастиц ротовой жидкости? Выявлены ли Вами корреляционные связи и взаимодействия?
2. В клиническом случае, иллюстрирующем результаты Вашего исследования, пациенту с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести была назначена комбинированная фаготерапия (с.82). Какие препараты Вы используете в клинической практике и проводили ли Вы оценку изменения видовой принадлежности микробиоты пародонтальных пространств в динамике после комплексного лечения с применением фагов?
3. В Вашей диссертации достаточно часто встречаются авторские методики, новаторские подходы - планируете ли Вы защиту объектов интеллектуальной собственности по материалам диссертационной работы?

Заключение

Диссертационная работа Абдрахманова Айрата Камилевича «Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у лиц молодого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - стоматология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора. Мамаевой Елены Владимировны, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной стоматологии - совершенствование методических подходов диагностики воспалительных заболеваний пародонта пациентов молодого возраста на основе протеомного, метагеномного анализа микробиоты пародонтальных пространств и выявления нанообъектов ротовой жидкости.

По актуальности, новизне и практической значимости, обоснованности положений и выводов работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24. 09.2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология.

Официальный оппонент,
профессор кафедры терапевтической стоматологии
и пропедевтики стоматологических заболеваний,
директор института стоматологии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.14-стоматология),
профессор

Мандра Юлия Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мандра Ю.В. заверяю

Начальник управления кадровой политики
и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



С.В. Чупракова

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 620028

Телефон: 8 (343) 214-86-71,

Факс: 8 (343) 371 64 00

Сайт: <http://www.usma.ru>; **e-mail:** usma@usma.ru

30.10.2019