

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
**«ТИХООКЕАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

пр-т Острякова, 2,
г. Владивосток, 690002,
телефон: 8(423)2-451-736,
(факс) 8(423)2-429-750

E-mail: mail@tgmu.ru

ОКПО01962899, ОГРН1022501895877

ИНН2538017661, КПП253801001

« *fdf* » *07* 20*22* г. № *3413*

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»

Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Шуматов В.Б.



Отзыв ведущей организации

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на
диссертацию Путневой Александры Сергеевны по теме:
«Патогенетическая роль D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета
полости рта и развитии кариеса», представленную к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3.**

Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Заболевания полости рта относятся к широко распространенным и затрагивают значительную часть населения нашей планеты. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о высокой распространенности кариеса зубов среди населения, как Российской Федерации, так и других стран. Социальные и экономические проблемы данного заболевания связаны со снижением качества жизни пациентов и/или приходящейся на них существенной финансовой нагрузкой, вследствие высокой стоимости лечения и реставрации зубов. В ряде исследований показано, что

кариес зубов имеет взаимосвязь с нарушением функционирования защитных антимикробных механизмов полости рта. Иммунная система ротовой полости осуществляет функцию перманентного скрининга внешних факторов и активно защищает ткани зуба от воздействия микроорганизмов, вызывающих кариес. В этих механизмах противомикробные гуморальные факторы слюны играют весьма важную роль: некоторые из этих веществ проявляют прямое антимикробное действие, другие – необходимы для тонкого регулирования иммунных и метаболических реакций.

В ряде научных работ отмечено, что кариес зубов чаще развивается на фоне недостатка 25(ОН) витамина D, однако остается много вопросов о патогенезе такого рода взаимосвязи. Таким образом, проведенное исследование Путневой А.С. по выявлению патогенетической роли дефицита 25(ОН) витамина D в изменениях мукозального иммунитета и развитии кариеса, раскрывает перспективы дальнейшего изучения патогенеза кариеса и новых аспектов его профилактики. Исследование является весьма значимым и актуальным для медицины.

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

Поставленная автором цель – выявить патогенетическую роль дефицита 25(ОН) витамина D в изменениях мукозального иммунитета и развитии кариеса, отражает суть работы, четко сформулированные задачи определяют дизайн и алгоритм выполнения исследования. Теория, методология и методы исследования Путневой А.С. базируются на известных проверяемых фактах, в работе использовано достаточное количество современной литературы.

Положения диссертационного исследования доказаны и обоснованы достаточной выборкой обследованных, использованием современных лабораторных методов. Полученные данные обработаны адекватными методами статистического анализа с использованием корреляционного, регрессионного анализов. Выводы имеют научную и практическую значимость. По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них – 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и 4 работы в сборниках материалов

конференций. Публикации и автореферат практически полностью отражают результаты диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы

Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и расширяют имеющиеся знания о патогенезе кариеса. Путневой А.С. описаны закономерности изменений содержания защитных белков, молекул, регулирующих иммунитет, в смешанной слюне при кариесе в зависимости от степени интенсивности и на фоне различного статуса 25(ОН) витамина D в организме. Впервые выявлены существенные сдвиги в содержании растворимых форм костимулирующих и коингибирующих молекул в слюне у лиц с кариесом на фоне недостатка витамина D. Впервые показаны разнонаправленные изменения факторов врожденного и адаптивного иммунитета в ротовой жидкости при кариесе на фоне различного статуса витамина D: при нормальных значениях витамина D изменения характеризовались повышением уровня противомикробных пептидов, костимулирующей молекулы В 7.2, а при недостатке витамина D, напротив, – уменьшением содержания данных соединений и существенными сдвигами в изучаемых показателях – снижением уровня секреторного IgA, кателицидина LL-37, α-дефензинов 1-3, LBP, свободного TGF-β1, значительным повышением концентраций IGFBP-4, ICAM-1, MMP-9, MMP-2 в смешанной слюне. Впервые показано, что при высокой степени интенсивности кариеса выраженность сдвигов в иммунологических показателях ротовой жидкости возрастает.

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов

Автором убедительно представлено, что дефицит витамина D приводит к изменениям в показателях мукозального иммунитета, что в свою очередь снижает кариесорезистентность. Практическая ценность работы состоит в патогенетическом обосновании необходимости расширения традиционных профилактических программ борьбы с кариесом с определением уровня 25(ОН) витамина D, и в случае дефицита – назначение его в комплексной терапии.

Структура, содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация Путневой А.С. выполнена в традиционном стиле, построена по классическому принципу. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений, библиографии, включающей 57 отечественных и 117 иностранных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 9 рисунками, в целом производит весьма хорошее впечатление как стилем описания, так и грамотностью, логичностью изложения.

В разделе «Введение» автором аргументировано представлена актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, три положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации и внедрении результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно изложены современные представления об этиопатогенезе кариеса, о механизмах иммунитета полости рта, подробно раскрыты обмен и роль витамина D в организме. Обзор выполнен с использованием достаточного объема современных источников. Автором делаются рациональные обобщения и представлен спектр дискуссионных вопросов, обосновывающих выбор темы исследования.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения для групп участников, методы получения биологического материала и использованные диссертантом в работе методики исследования. Все применяемые в диссертационном исследовании методы современны, воспроизводимы, соответствуют задачам. Практический материал работы достаточный, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Статистическая обработка и корреляционный анализ проведены с применением современных прикладных программ статистического анализа.

Глава собственных исследований изложена четко, грамотно. В ней отражены результаты исследований сдвигов мукозального иммунитета при D-гиповитаминозе.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» автором подробно и логично проанализированы все данные, полученные при выполнении работы. Убедительно доказано, что в группах с высокой интенсивностью кариеса, но разным статусом 25(ОН) витамина D наблюдались различия между значениями всех изученных протеинов. При кариесе, отягощенном недостатком/дефицитом 25(ОН)D, выявлены выраженные изменения в содержании пептидных соединений, участвующих в процессах защиты зуба от кариозных патогенов. На фоне низкого уровня 25(ОН)D (в 4 группе) были снижены концентрации секреторного IgA, кателицидина LL-37, α -дефензинов, липополисахарид-связывающего белка.

В ходе корреляционного анализа определено множество связей между значениями метаболита витамина D в крови и содержанием исследованных медиаторов в смешанной слюне, свидетельствующих о роли недостатка витамина D в изменениях мукозального иммунитета.

На основании логистического регрессионного анализа было определено, что комплексная оценка уровня 25(ОН) витамина D, секреторного IgA, LBP, MMP-9 позволит увеличить эффективность прогнозирования развития множественного кариеса.

В конце главы приведена схема, показывающая взаимосвязь между дефицитом витамина D и снижением кариесорезистентности. Выводы логично вытекают из результатов работы, отвечают на поставленные задачи.

Работа Путневой А.С. изложена грамотным научным языком и соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Принципиальных замечаний по представленному исследованию не возникло.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации
Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Путневой А.С. обосновывают их использование в процессе обучения студентов и ординаторов медицинских вузов, в системе профессиональной переподготовки врачей, а также внедрение в работу учреждений здравоохранения по профилю «терапевтическая стоматология».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр терапевтической стоматологии с курсом пропедевтики стоматологических заболеваний, патологической физиологии, химии и биохимии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Заключение

Диссертация Путневой Александры Сергеевны на тему: «Патогенетическая роль D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета полости рта и развитии кариеса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует п. 2 «изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 4 «анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических процессов», п. 8 «изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям: выполнены требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13, соблюдены требования, установленные пунктом 14 указанного Положения. В диссертации на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по установлению патогенетических взаимосвязей между дефицитом 25(ОН) витамина D и изменениями показателей мукозального иммунитета и

развитием кариеса высокой степени интенсивности. Соискатель – Путнева Александра Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Путневой А.С. «Патогенетическая роль D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета полости рта и развитии кариеса» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Российской Федерации, протокол № 12 от 06.07.2022.

Заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук



Маркелова Елена Владимировна

06 июля 2022 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова,

2. Телефон: 8(423) 245-07-00; 8 (423) 242-97-78

E-mail: tgmu.nauka@mail.ru Сайт: <http://tgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук,

профессора Е.В. Маркеловой заверяю

проректор ФГБОУ ВО ТГМУ

Минздрава России,

д-р мед. наук, профессор




Е.В. Елисеева