

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института
член-корреспондент РАН,
д.м.н., О. А. Свитич



«12» мая 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Российской академии наук о научно-практической ценности диссертации Ягодиной Елены Александровны на тему «Взаимосвязи герпесвирусной и бактериальной инфекции при хроническом пародонтите и оптимизация лабораторной диагностики», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.02.03. – микробиология, 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность избранной темы

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа заболеваний, связанных с воспалительными поражениями тканей пародонта – генерализованного пародонтита и гингивита. Так, например, среди взрослого населения старше 40 лет частота хронического генерализованного пародонтита находится в пределах 80-96%, что связано с различными механизмами нарушения микробиома полости рта и, прежде всего, с персистенцией, так называемых, пародонтопатогенных бактерий *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и др. Выяснение основных этиологических и патогенетических факторов заболевания имеет крайне важное значение, так как позволяет оптимизировать комплекс профилактических и терапевтических мероприятий у пациентов.

Прямое токсическое действие приоритетных патогенов и др. анаэробных бактерий десневой биоплёнки, а также их опосредованное

действие через активацию провоспалительных цитокинов, ведёт к резорбции костной ткани альвеолярного отростка челюсти, деструкции связочного аппарата тканей пародонта, кровоточивости дёсен и утрате зубов.

Однако, исследования последних десятилетий показали, что существуют определенные связи между деструктивными процессами в пародонте и некоторыми представителями семейства *Herpesviridae*. Персистенцию герпесвирусов в тканях пародонтального комплекса многие зарубежные и отечественные исследователи в настоящее время рассматривают как важнейший компонент не только поражения пародонта, но и системных эффектов, приводящих к хронической патологии человека в целом (атеросклероз, ревматоидный артрит, диабет и т.п.).

Вместе с тем, степень разработанности данной проблемы следует признать недостаточной, так как систематизированных данных о роли отдельных видов семейства *Herpesviridae* – простого герпеса 1 и 2 типов, вирусов Эпштейна-Барра и цитомегаловируса, частоте выявления при различных вариантах течения пародонтита и гингивита в литературе нет. Не изучена также корреляция между частотой обнаружения антител к данным вирусам, результатами ПЦР-диагностики и особенностями нарушений иммунной системы человека при воспалительных заболеваниях пародонта. Следует подчеркнуть, что в научной литературе имеются весьма немногочисленные и противоречивые данные о взаимоотношении представителей семейства *Herpesviridae* с приоритетными патогенами – возбудителями пародонтальной инфекции бактериальной природы.

Использование современных методов диагностики, построение необходимых алгоритмов, проведённое диссертантом, позволяет на качественно новом уровне не только оценить место и роль определённых видов герпесвирусов в развитии патологии пародонта, ассоциированных заболеваний челюстно-лицевой области и нарушении иммунологических механизмов клеточной активации и кооперации на рецепторном уровне, но и

оптимизировать профилактические и лечебные подходы, применяемые в практическом здравоохранении.

Таким образом, диссертационная работа Е.А. Ягодиной, посвященная взаимосвязям герпесвирусной и бактериальной инфекции при воспалительных заболеваниях пародонта и оптимизации лабораторной диагностики, безусловно, является актуальной для медицинской науки и практического здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Несомненная новизна и теоретическая значимость работы заключается в определении частоты обнаружения герпесвирусов в зубодесневой борозде пациентов с пародонтитом и гингивитом (а также и здоровых лиц в контрольной группе) и статистически подтверждённых ассоциации разных видов вирусов (простого герпеса 1 и 2 типов, вирусов Эпштейна-Барра и цитомегаловируса) с пародонтопатогенными бактериями (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* и др.), что ранее в подобном объёме и при разных вариантах течения пародонтита (по степени тяжести) не проводилось.

В диссертации Ягодиной Е.А. представлены статистически обоснованные данные о высокой частоте выделения представителей семейства *Herpesviridae* у взрослого населения г. Москвы по данным обращаемости к врачу-стоматологу с диагнозами хронический генерализованный пародонтит и катаральный гингивит, которые представляют собой самую распространённую стоматологическую патологию, особенно в возрастной группе старше 40 лет.

Проведено исследование наличия вирусных молекулярных лабораторных маркеров, свидетельствующих об участии герпесвирусов в этиопатогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта (гингивита и хронического пародонтита), дифференцированы литическая и латентная формы герпесвирусной инфекции у больных гингивитом, хроническим

пародонтитом, а также у людей со здоровым пародонтом на основе лабораторных серологических маркеров острой фазы и пастификации HSV1,2, CMV и EBV.

Определены наиболее значимые диагностические критерии осложненного характера течения воспалительных процессов в области зубодесневой борозды на основании серологических и молекулярно-генетических маркеров литической формы герпесвирусной инфекции.

Установлено, что при сочетанном определении диагностических серологических и молекулярных показателей, относительная частота выявления активной репликации моно- и микстинфекции, вызванной герпесвирусами, значительно выше, чем при использовании только молекулярно-генетических методов исследований, что позволит более точно выбирать способ лечения.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выдвинутым на защиту, и отражают содержание работы диссертанта. В работе использованы параметрические и непараметрические методы обработки результатов исследования, корреляционный анализ результатов, что свидетельствует о всестороннем и качественном анализе материала.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование осуществлялось в соответствии с научной отраслевой программой Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России 07-12. «Изучение патогенеза, разработка методов диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний пародонта», 11.00. «Микробиология» и 05.00 «Иммунология». Регистрационный номер темы НИР - А16-116102010054-1.

Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов

Практическая значимость исследования определяется тем, что диссертантом обосновано и проработано для практического применения использование методов молекулярной микробиологической и иммунологической диагностики сочетанной пародонтальной бактериальной и герпесвирусной инфекции, предложены конкретные показатели диагностической значимости полимеразной цепной реакции и определения антител к герпесвирусам (IgG, IgM, IgA) с учётом аффинности и авидности антител.

Определена общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV), характеризующих литические и латентные формы герпесвирусной инфекции. Полученные данные могут быть использованы в качестве контроля для дальнейших исследований. Предложен новый способ диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта на основе определения ДНК пародонтопатогенов и формы сопутствующей герпесвирусной инфекции.

Проведённая работа позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики и улучшить качество стоматологической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями тканей пародонта на основе использования современных диагностических, прогностических и интерпретационных подходов с помощью более совершенной микробиологической, иммунологической и молекулярно-генетической диагностики.

На основании данных проведенного мониторинга предложены алгоритмы рациональной иммунодиагностики и определены направления комплексной терапии, включающей санацию хронических очагов инфекции, иммунокорректирующую терапию в сочетании с противовирусной терапией.

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

Достоверность полученных диссертантом результатов определяется рациональным дизайном исследования, достаточным объёмом обследуемых пациентов, сочетанием современных методов микробиологического и молекулярно-биологического исследования, включая применение полимеразной цепной реакции и твердофазного иммуоферментного анализа. Диссертантом грамотно проведена оценка показателей гуморального иммунитета и особенностей микробиома пародонта при рассматриваемой патологии на большом количестве наблюдений – 927 пациентов стоматологических клиник в возрасте от 18 до 75 лет – 493 (53%) женщины и 434 (46%) мужчины, больных хроническим пародонтитом, гингивитом и здоровых лиц, выполнена статистическая обработка данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты мониторинга уровней антител и обнаружения генетических маркеров репродукции вирусов выявили достоверные связи между инфицированностью герпесвирусами, с одной стороны, и частотой определения пародонтопатогенных бактерий I и II порядка с другой.

Все результаты получены автором с использованием современного сертифицированного оборудования, обработаны методами параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 11 печатных работ в рецензируемых журналах перечня ВАК, которые достаточно полно отражают направления исследований автора.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенных исследований внедрены в клиничко-лабораторную практику Клинического центра стоматологии МГМСУ, Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ) и в учебно-образовательный процесс кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и ряда стоматологических кафедр Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.

Евдокимова Минздрава Российской Федерации, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Учитывая существенный вклад в прикладные медицинские исследования в области микробиологии и клинической иммунологии, аллергологии, следует рекомендовать использовать материалы диссертации в программе лекционных курсов и вебинаров медицинских вузов для студентов и ординаторов, подготовить подробные клинические рекомендации в данной области.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста и иллюстрирована 43 таблицами и 22 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 219 источников, из которых 70 – отечественных и 149 – зарубежных автора.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации не выявлены.

Все поставленные автором задачи выполнены в полном объеме.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует установленным требованиям. Стилистически выверен, хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками. Автореферат и содержание научных публикаций Ягодиной Елены Александровны процитированных в автореферате, отражают содержание диссертации и определяют существенный авторский вклад в работу.

Принципиальных замечаний по работе нет. Возникшие вопросы носят уточняющий характер и указывают на актуальность проведенных исследований. Они ни в коем случае не снижают высокой научной и практической ценности диссертации:

1) Насколько вероятно взаимное влияние пародонтопатогенных бактерий и представителей семейства *Herpesviridae* при реализации механизма внутриклеточного симбиоза в клетках тканей пародонта и в эндотелии сосудов?

2) Какие представители семейства *Herpesviridae* наиболее часто дают литическую форму инфекции у больных с воспалительными заболеваниями пародонта по Вашим данным?

Заключение:

Диссертационная работа Ягодиной Елены Александровны «Взаимосвязи герпесвирусной и бактериальной инфекции при хроническом пародонтите и оптимизация лабораторной диагностики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельным законченным научным исследованием, в котором на основании выполненных исследований содержится решение актуальной задачи – совершенствования лабораторной диагностики герпесвирусной и бактериальной инфекции при воспалительных заболеваниях пародонта, что имеет большое научное и практическое значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертационная работа Ягодиной Елены Александровны полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановления Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 02 августа 2016 года № 748, от

29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года № 1024, от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Ягодина Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.02.03. – микробиология 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертационную работу Ягодиной Елены Александровны обсужден и утвержден на Ученом Совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Российской академии наук (протокол №1 от «11» марта 2021 года).

Научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Российской академии наук (ФГБНУ НИИВС имени Мечникова РАН)

академик РАН, доктор биологических наук,
профессор


Виталий Васильевич Зверев

Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; тел.: +7(495) 917-49-00; e-mail: mech.inst@mail.ru

Подпись академика РАН, д.б.н, профессора Зверева В.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС имени Мечникова РАН

к.м.н.


Светлана Николаевна Жирова

«12» мая 2021 г.

