

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор  Крихели Н.И.

« 15 »  2025 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации - о научно-практической ценности диссертации Хисамиевой Гузель Марселевны на тему: «Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.7. Стоматология и 3.2.7. Иммунология

Актуальность проблемы

Потенциально злокачественные заболевания (ПЗЗ) слизистой оболочки рта (СОР) имеют повышенный риск малигнизации и возникновения эпителиальной дисплазии (ЭД). Научными исследованиями установлено, что в большинстве случаев злокачественных новообразований СОР, развивающихся из ПЗЗ, обнаруживаются признаки эпителиальной дисплазии.

Существует множество исследований, согласно которым основная роль в этиологии ПЗЗ СОР отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ), и, главным образом, его высокоонкогенным штаммам. Известно, что ВПЧ запускает пролиферативную активность клеток эпителия путем блокировки онкопротеинов P16^{INK4a} и p53, являющихся биологическими маркерами начала канцерогенеза.

Также известно, что существует тесная связь между иммунокомпрометированным состоянием пациента и развитием предопухолевых процессов, ассоциированных с инфицированием ВПЧ. Интерфероны, обладающие выраженной противовирусной активностью, также играют ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации. В то же время установлено, что онкопротеины различных штаммов ВПЧ способны угнетать элементы интерферонового ответа, тем самым способствуя иммунной дисфункции и персистенции вируса в организме. Кроме того, интерфероны выступают в качестве важных медиаторов противоопухолевого иммунного ответа, способствуя регрессии новообразований либо замедлению прогрессирования опухолевого роста.

Таким образом, обнаружение вируса папилломы человека и определение интерферонового статуса у пациентов с ЭД СОР являются одними из основных диагностических критериев как для прогнозирования заболевания, так и для дальнейшего составления плана лечения.

Также, несмотря на многообразие методов хирургического лечения диспластических поражений слизистой, все еще не выбран наиболее эффективный и безопасный из них. Традиционный хирургический метод лечения поражений СОР- иссечение скальпелем- имеет ряд недостатков: невозможность создания асептических условий в операционной ране, кровотечения в процессе операции, длительный период заживления, послеоперационные боль и отек.

Согласно научным данным последних лет, лазерная хирургия становится все более распространенным методом лечения ПЗЗ СОР. Иссечение с помощью лазера обеспечивает хороший гемостаз, сокращает сроки заживления ран, минимизирует степень дисфункции органа за счет уменьшения операционной травматичности и избирательного воздействия на пораженные ткани. Особый интерес при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия СОР вызывает волоконный лазер благодаря таким преимуществам как высокое качество луча, яркость и выходная мощность, возможность их легкого подключения к другим волокнам или системам. Также известно о способности данного типа лазеров обеспечивать минимальный нагрев облучаемых тканей, тем самым сохраняя их биологические структуры и минимизируя карбонизацию, что дает возможность получения репрезентативного биоматериала для патогистологического исследования.

Таким образом, выбор оптимального метода хирургического лечения, ранняя и достоверная диагностика эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта - вопросы, которые являются актуальными на сегодняшний день и требуют решения.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было совершенствование диагностики и лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем применения лазерных технологий и мониторингирования интерферонового статуса, инвазии вируса папилломы человека и экспрессии онкопротеинов.

На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 4), касающиеся главным образом оценки эффективности хирургического лечения пациентов с ЭД СОР путем сравнения лазерного метода иссечения с традиционным, оценки интерферонового статуса пациентов с ЭД СОР, оценки частоты встречаемости ВПЧ и его связи с иммунологическим статусом у пациентов с ЭД СОР, выявления экспрессии онкомаркеров p16 и p53 и их связи с диспластическими поражениями эпителия СОР и ВПЧ-статусом, оценки взаимосвязи между способами полового акта и инвазией ВПЧ у пациентов с ЭД СОР.

Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных клинических и лабораторных методов исследования.

Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

Методология исследований была традиционной и включала использование клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и патоморфологических методов исследования.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. По данным клинических методов исследования применение волоконного лазера повышает эффективность хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. Статистически значимо меньшую площадь раневой поверхности при открытом ведении отмечали при использовании волоконного лазера (1 группа) по сравнению со скальпельной группой (2 группа) на 3, 5, 7 сутки. При ушивании раны так же отмечали более быструю эпителизацию на 3, 5, 7 сутки.

Выявлены достоверные различия между группами на 1, 3 и 5 сутки после операции при оценке болевого синдрома и коллатерального отека. Наиболее существенное расхождение наблюдали на 5-е сутки.

По данным ПЦР-исследования, у 36,5% пациентов с ЭД СОР был выявлен папилломавирус, среди которого низкоонкогенный 6 тип встречался наиболее часто. Достоверно чаще ВПЧ низкого онкогенного риска выявляли при дисплазии средней степени тяжести (n=9; 90%). Статистически значимые различия отмечены при оценке степени тяжести ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса: высокая степень тяжести достоверно чаще ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией.

При оценке ИФН-статуса показатели ИФН- α/β и ИФН- γ были достоверно снижены у пациентов с папилломавирусной инфекцией. Статистически значимых различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН отмечено не было. При сравнении показателей ИФН-статуса в зависимости от степени тяжести ЭД СОР достоверно более высокие значения ИФН- α/β были отмечены у пациентов с низкой степенью тяжести.

По результатам иммуногистохимического исследования, выявление гиперэкспрессии онкомаркеров p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени тяжести ЭД СОР не имеет статистически значимых различий.

По результатам анкетирования, достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с положительным ВПЧ-статусом. Большая часть пациентов, имеющих более 2 половых партнеров за последние 3 года, также была в группе ВПЧ-позитивных. Оценка частоты использования оральных презервативов в зависимости от ВПЧ-статуса статистически значимых различий не продемонстрировала.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне, клиническое исследование одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов, а также использованием современных статистических методов.

Четко сформулированы цель, задачи, представлен дизайн исследования. Использованные методы соответствуют цели и задачам. Выводы вытекают из полученных результатов.

Научная новизна

Впервые проведён сравнительный анализ клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

В результате проведенных исследований разработаны рациональные клинические подходы к комплексному лечению эпителиальных дисплазий слизистой оболочки рта, ассоциированных с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией.

Впервые рассмотрена связь инфицирования вирусом папилломы человека с экспрессией белков-супрессоров опухолей p16 и p53 у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Впервые проведена оценка интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и его взаимосвязи с ВПЧ-статусом и степенью тяжести диспластических поражений.

Впервые по результатам анкетирования и клинического исследования выявлена взаимосвязь между способами полового акта и инвазией вируса папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Полученные диссертантом результаты клинического исследования, а также практические рекомендации внедрены в учебный и лечебный процессы кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в учебный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Структура и оформление работы

Диссертационная работа Хисамиевой Гузель Марселевны построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы, включающего 192 источника, из которых 57 отечественных и 135 зарубежных. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста,

проиллюстрирована 37 рисунками и 14 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 6 выводов и 5 пунктов рекомендаций. Все выводы и рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Заключение

Диссертация Хисамиевой Гузель Марселевны на тему «Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта», выполненная под научным руководством кандидата медицинских наук, доцента М.А. Степанова, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН О.А. Свитич и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология, является завершённой, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области стоматологии, состоящей в совершенствовании методов хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем применения волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм, что имеет большое значение для стоматологии.

Диссертация Хисамиевой Гузель Марселевны на тему «Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта» полностью соответствует паспортам специальностей 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология, п.16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора от 29.08.2023 г. №1179), для кандидатских диссертаций, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология.

Отзыв заслушан и одобрен на межкафедральном заседании кафедры пропедевтики хирургической стоматологии НОИ стоматологии имени А.И. Евдокимова и кафедры клинической аллергологии и иммунологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, протокол №7/2025 от «23» декабря 2025 года.

Отзыв составили заведующий кафедрой пропедевтики хирургической стоматологии НОИ стоматологии имени А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук 3.1.7. (14.00.21) Стоматология, профессор А.М. Панин и заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук 3.2.7. (14.00.05) Иммунология, профессор Т.И. Гришина.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Заведующий кафедрой пропедевтики
хирургической стоматологии
НОИ стоматологии имени А.И. Евдокимова
ФГБОУ
ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

А.М. Панин

Заведующий кафедрой клинической
аллергологии и иммунологии
НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Т.И. Гришина

Подпись д.м.н., профессора - А.М. Панина и подпись д.м.н.,
профессора - Т.И. Гришиной

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России,
Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор



Ю.А. Васюк