


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор




Какорина Е.П.
«03» сентября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Дамдиновой Баиры Шойсороновны на тему: «Особенности микробиоты слизистой оболочки полости рта больных красным плоским лишаем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы выполненной работы

Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (далее - КПЛ СОР) - хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки рта неизвестной этиологии. В группу риска входят люди среднего и старшего возраста, особенно женщины в перименопаузальном периоде.

Причина возникновения КПЛ СОР неизвестна, заболевание проявляется чередованием периодов ремиссий и обострений. Клинические проявления включают белые кружевные элементы в виде папул, бляшек, эритемы, эрозии, преимущественно на слизистой оболочке щек, языке и десен. Хроническая механическая травма, пищевые раздражители, гальванизм могут способствовать развитию заболевания. Обсуждается роль антигенов, способных изменять антигенную специфичность базальных кератиноцитов, включая вирус гепатита С и вируса папилломы человека.

Изменения микробиоты слизистой оболочки рта у пациентов с КПЛ также могут способствовать развитию заболевания.

Комплексный анализ микробного сообщества может быть обеспечен одновременно с применением культурального метода и метода секвенирования. Культуральный метод позволяет культивировать и идентифицировать микроорганизмы, а также определять их чувствительность к антибиотикам, а секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее – ДНК) предоставляет информацию о микробиоме в целом, включая организмы, которые не могут быть культивированы. Это сочетание методов дает более полное представление о микробном разнообразии и функциональности.

КПЛ СОР остается сложным для терапии заболеванием из-за хронического рецидивирующего течения и недостаточной эффективности существующих методов лечения. Современные подходы (кортикостероиды, иммуносупрессанты) часто оказывают лишь симптоматическое действие и могут вызывать серьезные побочные эффекты при длительном применении. Особую актуальность приобретает поиск новых терапевтических стратегий, направленных на устранение основных патогенетических механизмов, включая аутоиммунный ответ и хроническое воспаление. Следовательно, изучение микробиоты слизистой оболочки рта играет ключевую роль в развитии КПЛ СОР, что требует дальнейших исследований для разработки эффективных методов комбинированной терапии.

Актуальность проблемы определяется тем, что при прогрессировании КПЛ СОР и отсутствии своевременной терапии возможна злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта, так как заболевание представляет собой сложный процесс и имеет многофакторное происхождение.

Ранняя диагностика, возможное влияние изменений микробиоты на клиническое течение красного плоского лишая слизистой оболочки рта и своевременное лечение способствует уменьшению рисков прогрессирования болезни, развития малигнизации, а также психоэмоциональной стабильности пациентов.

Таким образом, исследование Дамдиновой Б.Ш. на основании изучения микробиоты слизистой оболочки рта посвящено улучшению исходов терапии и повышению качества жизни пациентов, страдающих КПЛ СОР.

Связь работы с планом соответствующих отраслей наук и народного хозяйства

Диссертационная работа Дамдиновой Баиры Шойсороновны «Особенности микробиоты слизистой оболочки полости рта больных красным плоским лишаем» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые осуществлено комплексное изучение этиопатогенетических аспектов, усугубляющих течение КПЛ СОР, методом порядкового регрессионного анализа, что позволило углубленно рассмотреть и структурировать факторы по степени их влияния на ухудшение состояния заболевания. В результате исследования выявлены основные предикторы тяжелого течения КПЛ СОР. Подтверждено, что женский пол и возраст старше 60 лет достоверно ассоциированы с тяжелым течением заболевания. Выявлена значимая связь течения КПЛ СОР с коморбидным фоном, в особенности с метаболическими нарушениями, недостаточной гигиеной полости рта, длительным приемом б-блокаторов, курением и хроническим стрессом.

Впервые в России описан таксономический состав микробиома слизистой оболочки рта у пациентов с КПЛ СОР методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. В ходе исследования также получены данные, свидетельствующие о том, что при КПЛ СОР наблюдается повышение

относительной численности бактерий на уровне типов *Actinobacteria*, *Bacteroidota* и *Fusobacteria*, семейства *Pasteurellaceae* и *Pseudomonadaceae*, а также родов *Pseudomonas* и *Porphyromonas*, которые относятся к условно-патогенным бактериям, и при определенных условиях (например: снижение резистентности, послеоперационные состояния), могут вызывать воспалительные процессы в полости рта. Их увеличение свидетельствует о дисбалансе нормальной микрофлоры - дисбактериозе (в норме количество бактерий не превышает 10^3 - 10^5 КОЕ/мл, более высокие показатели говорят о повышенной колонизации СОР условно-патогенной микрофлорой, что может способствовать развитию патологических процессов). Род *Massilia*, входящий в семейство *Oxalobacteraceae*, показал наибольшую ассоциацию с контрольной группой. Вместе с тем, таксоны, представленные родом *Pseudomonas* и семейством *Pseudomonadaceae*, более тесно связаны с КПЛ СОР. Согласно данным литературы, бактерии рода *Pseudomonas* относятся к грамотрицательным бактериям, которые могут действовать как условно-патогенный микроорганизм. Присутствие данных бактерий у пациентов с КПЛ СОР может быть триггерным фактором развития заболевания. Возможно, наличие этих выявленных генов можно будет использовать в дальнейшем (создать тест-систему, например) как маркеры для прогнозирования течения заболевания.

Впервые выполнен анализ микробиоты слизистой оболочки рта при КПЛ СОР в зависимости от степени тяжести и формы заболевания. Результаты анализа выявили специфические изменения в составе микрофлоры, ассоциированные с различными клиническими проявлениями заболевания. Исследование микробиома СОР, проведенное с использованием метода секвенирования 16S рРНК, обнаружило специфические бактериальные профили, связанные со степенью тяжести заболевания и с различными клиническими формами красного плоского лишая. Легкая степень тяжести заболевания (33,3%) коррелирует с наличием аэробных грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*, в то время как средняя степень (44,4%) чаще ассоциируется с грамположительными бактериями семейства *Lactobacillaceae*

и *Microbacteriaceae*, а при тяжелой степени (22,2%) грамположительными бактериями рода *Granulicatella* и грамотрицательными бактериями рода *Lautropia*.

Типичная форма (37,7%) ассоциирована с наличием анаэробных грамотрицательных бактерий рода *Prevotella*, грамположительных бактерий рода *Microbacterium* и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. В контексте гиперкератотической формы (20%) наблюдается заметное преобладание грамположительных анаэробов рода *Rothia* и факультативных анаэробов рода *Cardiobacterium*, а также грамотрицательных бактерий семейства *Xanthomonadaceae*. В отличие от типичной и гиперкератотической форм, эрозивно-язвенная форма (37,7%) демонстрирует микробные ассоциации рода *Gemella*, *Pseudomonas* и *Granulicatella*, а также семейство *Gemellaceae*.

Полученные данные открывают новые возможности для персонализированного лечения КПЛ СОР, включая антимикробную терапию и коррекцию микробиоты.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Определение микробиоты слизистой оболочки рта путем 16s рРНК секвенирования и культуральными методами позволило определить антибиотикочувствительность выделенных микроорганизмов, а также выявить новые ассоциации условно-патогенных таксонов с развитием и неблагоприятным течением заболевания. Это внесло существенный вклад в понимание микробно-воспалительного патогенеза данных состояний.

Установлены видовые особенности антибиотикорезистентности основных условно-патогенных бактерий, что важно для мониторинга микробиоты слизистой оболочки рта.

Результаты работы позволяют перейти от эмпирической к обоснованной персонализированной антибиотикотерапии, что значительно повышает ее

эффективность и снижает риск развития побочных эффектов и резистентности.

На основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики КПЛ СОР, позволивший своевременно и точно установить диагноз, выявить пациентов с повышенным риском малигнизации.

Разработанный алгоритм ведения пациентов КПЛ СОР формирует единую стратегию, регламентирующую действия лечащего врача на каждом этапе наблюдения, что способствует оптимизации медицинской помощи и улучшению прогноза, благодаря комплексному и персонифицированному подходу.

Разработан алгоритм лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, который позволил купировать симптомы заболевания пациентов с КПЛ СОР и достичь длительной ремиссии, что привело к улучшению качества жизни пациентов.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выборе темы исследования; определении цели и задач диссертации, получении исходных данных, участии в проведении лабораторных методов исследования, выполнении терапевтического вмешательства, обработке полученных в ходе исследования результатов, их обобщении и систематизации, формулировке выводов. Автором лично проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ из них - 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, 3 иные публикации, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Содержание диссертации, ее завершённость

Диссертация изложена на 107 страницах машинопечатного текста. Работа включает введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Список литературы, включает 121 источник (58 отечественных и 63 - зарубежных). Работа иллюстрирована 1 схемой, 13 таблицами, 30 рисунками.

Раздел «Введение» содержит сведения, обосновывающие актуальность диссертационного исследования, сформулированную цель и обозначенные задачи работы. Представлены данные о научной новизне и практической значимости исследования, методах исследования и основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором анализируется современное состояние проблемы изучения этиологии и патогенеза, диагностики и лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. Представлены особенности течения различных клинических форм КПЛ СОР, ассоциация с другими заболеваниями. Проанализированы современные методы терапии дерматоза, включающие системное, местное, физиотерапевтическое лечение, а также препараты таргетной терапии.

Во второй главе, посвященной материалу и методам исследования, приводится подробная характеристика 45 больных с красным плоским лишаем СОР в возрасте от 25 до 89 лет, 35 – женщины и 10 – мужчин; больные находились на лечении в клинике кожных и венерических болезней ФГАОУ

ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Представлены клиническая и гистологическая характеристика пациентов, критерии включения и невключения больных в исследование, методы обследования включая культуральный и секвенирования бактериальных генов 16s рРНК, дизайн исследования и методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приводятся результаты собственных исследований. Автором подробно представлен клинический анализ 45 больных с КПЛ СОР, 0 пациентов с другими заболеваниями слизистой оболочки рта и 30 условно-здоровых пациентов без КПЛ СОР, включенных в исследование. При клиническом анализе полученного материала учитывались данные анамнеза жизни в том числе семейного и заболевания, общий и локальный статус с учетом оценки степени тяжести процесса, эффективности предшествующей терапии. Проведен анализ результатов исследования, сравнение полученных данных у пациентов с КПЛ СОР, сравнение результатов в первой, второй и третьей группах.

В заключении представлен материал, обобщающий полученные данные о необходимости тщательного анализа клинико-анамнестических данных и лабораторных методов обследования пациентов с изолированным поражением СОР.

В результате проведенного исследования разработаны алгоритмы диагностики, ведения и лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, основанные на комплексной оценке клинических, гистологических и иммуногистохимических критериев, направленные на снижение частоты рецидивов и профилактику малигнизации.

Работа построена на детальных статистических расчетах, материалы, методы и результаты исследования интерпретированы подробно. Принципиальных замечаний по работе нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в лечебной работе практикующих дерматовенерологов, стоматологов как амбулаторного, так и стационарного звена здравоохранения. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Дерматовенерология» и «Стоматология».

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дамдиновой Баиры Шойсороновны на тему: «Особенности микробиоты слизистой оболочки полости рта больных красным плоским лишаем» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - улучшение исхода терапии пациентов, страдающих КПЛ СОР при различных клинических формах на основании изучения микробиоты слизистой оболочки рта, имеющей существенное значение для дерматовенерологии и стоматологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 16 Положение о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06. 2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Дамдинова Баира Шойсороновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.1.7. Стоматология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения дерматовенерологии и кафедр дерматовенерологии и дерматоонкологии и стоматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 13 от «02» сентября 2025 года).

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Молочков А.В.

Заведующая кафедрой хирургической
стоматологии и имплантологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Амхадова М.А.

Подписи д.м.н., профессора Молочкова А.В. и д.м.н., профессора
Амхадовой М.А. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.
Владимирского».
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: +7(499) 674-07-09; e-mail: moniki@monikiweb.ru
www.monikiweb.ru