

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доцента, доктора медицинских наук
(3.2.7. Иммунология), Савлевич Елены Леонидовны о диссертации
Хисамиевой Гузель Марселевны
на тему: «Применение лазерных технологий при хирургическом лечении
пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в
диссертационный совет ДСУ 208.001.36 при ФГАОУ ВО Первый
Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
по специальностям 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Диспластические изменения эпителия слизистой оболочки полости рта рассматриваются как промежуточная стадия, определяющая вероятность малигнизации различных потенциально злокачественных заболеваний. Термин «потенциально злокачественные заболевания слизистой оболочки рта» используется в стоматологической практике и применим для любого патологического процесса слизистой оболочки полости рта, который связан со статистически повышенным риском злокачественной трансформации, которая может варьироваться в зависимости от заболевания и разных сопутствующих факторов и в 5–100 раз выше, чем в общей популяции. Сюда включены нозологические единицы с различными клиническими проявлениями, гистологическими подтипами, этиологией, факторами риска, к которым, в том числе, относят лейкоплакию, эритроплакию, эритролейкоплакию, субмукозный фиброз, красный плоский лишай полости рта, подслизистый фиброз полости рта. Гистологически это проявляется эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта. Высокая частота их возникновения и риск малигнизации объясняют актуальность поиска наиболее достоверных методов диагностики и эффективного лечения пациентов с этой патологией.

Папилломавирусная инфекция, особенно онкогенными типами вирусами папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов, считается высоким фактором риска плоскоклеточного рака полости рта, задней части языка, миндалин и ротоглотки. Онкопротеин p16INK4a является важным белком-супрессором опухолей, в нормальных клетках он действует как ингибитор циклинзависимой киназы 2A и является неотъемлемым компонентом контроля клеточного цикла. p16INK4a ингибирует комплекс циклин-D-циклин-зависимая киназа, который гиперфосфорилирует белок pRB в его неактивное состояние, что приводит к высвобождению связанных транскрипционных факторов E2F и переводу клетки в S-фазу клеточного цикла. Повышенные уровни p16INK4a приводят к остановке клеточного цикла, с чем связаны его супрессивные свойства. В клетках, пораженных ВПЧ происходит сверхэкспрессия p16INK4a, в связи с чем p16INK4a считается специфическим биомаркером ВПЧ-опосредованной трансформации. Белок p53 участвует во многих физиологических процессах, объединяя клеточные сигналы от поврежденных субклеточных органелл, межклеточных контактов, внеклеточного матрикса, гормонов и цитокинов, на основании чего происходит регуляция в клетке процессов выживаемости, старения, их дифференцировки, миграции и апоптоза. Нормальное функционирование p53 резко уменьшает вероятность накопления в организме аномальных клеток с различными изменениями генома, в том числе с теми, которые способствуют неопластической трансформации клеток и прогрессии возникших опухолевых клонов. При инфицировании ВПЧ вирусные онкопротеины E6 и E7 усиливают деградацию p53 и нарушают функцию белка ретинобластомы pRb, что приводит к усилению регуляции p16INK4a из-за потери контроля с отрицательной обратной связью.

Между тем, роль инфекции ВПЧ в предраковых поражениях слизистой оболочки полости рта и многоступенчатом процессе их злокачественной трансформации еще не ясна. Также предполагается, что по мере прогрессирования потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта постепенно формируется иммуносупрессивная микросреда. Иммунные клетки трансформируются в ингибиторные фенотипы, включая

макрофаги 2 типа, которые продуцируют противовоспалительные цитокины и ряд хемокинов с дальнейшим привлечением в патологический очаг Т-регуляторные и миелоидные супрессорные клетки, что способствует увеличению риска появления потенциально злокачественных клеток, способных к уклонению от иммунного ответа. При этом, прицельное исследование как системного интерферонового статуса пациентов, так как и локальной экспрессии маркеров p16 и p53 у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта не проводилось. Учитывая, что протеины различных штаммов ВПЧ способны угнетать выработку интерферона, тем самым способствуя иммунной дисфункции и персистенции вируса в организме, это в дальнейшем может приводить к прогрессированию диспластических изменений эпителия слизистой оболочки полости рта.

На сегодняшний день при хирургическом лечении пациентов с поражениями слизистой оболочки рта чаще всего используют хирургический скальпель и высокоинтенсивный лазер. Ранее доказана целесообразность применения в хирургической стоматологии высокоинтенсивного лазера благодаря его возможности лучшего гемостаза, визуализации операционной области, бактерицидного эффекта и сокращения сроков заживления послеоперационной раны. Однако в литературе имеются единичные упоминания о применении при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия слизистой оболочки рта.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Хисамиевой Гузель Марселевны, посвященная выбору наиболее оптимального метода хирургического лечения, выявлению предрасполагающих факторов ранней и достоверной диагностики эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта, имеет высокую степень актуальности и научно-практическую значимость.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основе детального анализа литературных данных диссертант

обоснованно выбрала иммунологические маркеры определения системного интерферонового статуса по уровню сывороточного интерферона альфа/бета, гамма и их биологической активности, а в образцах операционного материала при иммуногистохимическом исследовании выявление экспрессии белков p16 и p53. Это определило направление основных исследований и позволило получить оригинальные результаты.

Ключевые положения, выводы и рекомендации, представленные в научно-квалификационной работе Хисамиевой Г.М. подтверждены экспериментальными данными, основаны на значительном объеме фактических результатов, репрезентативном количестве образцов биоматериала и проанализированы с применением современных статистических методов.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность результатов, сформированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала (74 пациента), тщательном подходе к выбору лабораторных методов исследования, а также применением статистических методов обработки полученных результатов.

Впервые проведён сравнительный анализ клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. На основании проведенных исследований разработаны рациональные клинические подходы к комплексному лечению эпителиальных дисплазий слизистой оболочки рта, ассоциированных с иммуносупрессией и ВПЧ инфекцией. Впервые была рассмотрена связь инфицирования ВПЧ с экспрессией белков p16 и p53 у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и дана оценка системного интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и в зависимости от ВПЧ-статуса и степенью тяжести диспластических поражений. Также впервые по результатам анкетирования и клинического исследования пациентов с вирусом папилломы человека выявлена взаимосвязь между разными видами секса

(вагинального, анального и орального) и проявлением эпителиальной дисплазии на слизистой оболочке рта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные автором, имеют высокую значимость для науки и практики, поскольку обосновывают целесообразность применения высокоинтенсивного волоконного лазера в хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и комплексного иммунологического и вирусологического обследования данной когорты пациентов.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли применение и включены в практическую работу лечебного отделения с койками дневного стационара Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского и 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют Паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пункту 2 направлений исследований «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта», а также Паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, пункту 2 направлений исследований «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 научных 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 всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания работы

Текст научно-квалификационной работы представлен в логически стройной и последовательной форме, включая все необходимые разделы. Диссертация оформлена на 138 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 192 источника, из которых 57 отечественных и 135 зарубежных. Работа проиллюстрирована 37 рисунками и 14 таблицами.

Во *введении* автор хорошим литературным языком показывает актуальность темы, чётко и конкретно определяет цель и задачи исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы. Описаны применяемые ключевые положения, выдвигаемые на защиту, а также рассмотрены вопросы апробации и личного вклада автора в исследование.

В *первой главе* диссертации приведен аналитический обзор литературы, который имеет единую концепцию и план написания, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования. Состоит из 28 страниц, где автор дает определение и классификацию эпителиальной дисплазии, объясняет термин, обозначающий потенциально злокачественные заболевания с описанием их этиопатогенеза и подробным анализом частоты встречаемости и потенциальной роли ВПЧ разных типов при этой патологии. Приведены методы диагностики и разных видов лечения потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии, в том числе, с

применением лазерных технологий при хирургическом лечении.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Представлены характеристики клинических групп, принятый дизайн исследования, используемые методы и статистическая обработка данных. В ней отражены все методы, которые автор применял для изучения эффективности работы волоконного лазера с длиной волны 1940 нм при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия слизистой оболочки рта, а также методы молекулярно-генетического, иммунологического, иммуногистохимического исследований, описание процедуры анкетирования пациентов и статистической обработки всех полученных данных. Биологическую активность интерферонов определяли методике Оспельниковой Т.П., оценивали циркулирующего (сывороточного интерферона; активность спонтанного интерферона, активность интерферона α/β , продуцируемого лейкоцитами крови, при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла и активность интерферона- γ , продуцируемого лейкоцитами, при индукции их фитогемагглютинином. Экспрессию белков p16 и p53 определяли при иммуногистохимическом исследовании образцов операционного материала. Лабораторные методики, используемые диссертантом, соответствуют современным научным стандартам и обеспечивают высокую точность и достоверность результатов.

В третьей главе представлены собственные результаты клинического исследования. ВПЧ был выявлен у 36,5% пациентов с диспластическими поражениями слизистой оболочки рта, при этом. В большинстве случаев определялся 6-й тип вируса, относящийся к группе низкого онкогенного риска. Также получены данные, что выявляемость ВПЧ была чаще при высокой степени тяжести эпителиальной дисплазии и в 61% при этом обнаруживали ВПЧ высокого онкогенного риска. При исследовании интерферонов статусе снижение биологической активности всех типов интерферонов было выше у пациентов с папилломавирусной инфекцией, различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого интерферона в зависимости от наличия ВПЧ не выявлено. Также выявлена количественная разница показателей ИФН- α/β в

зависимости от степени тяжести диспластических поражений эпителия, где самые низкие показатели отмечены у пациентов с высокой степенью тяжести эпителиальной дисплазии. Значимых различий в частоте выявления положительной экспрессии белков p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени эпителиальной дисплазии обнаружено не было. Результаты дополнены графическими иллюстрациями и таблицами. На основании полученных данных автором предложена схема междисциплинарного взаимодействия при диагностике и лечении пациентов с потенциально злокачественные заболевания слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии.

В четвертой главе подводится итог проведенной работы, подробный анализ полученных результатов, сопоставление их с ранее полученными данными другими авторами.

Выводы: вытекают из собственных исследований автора и отражают суть поставленных задач.

Представленные исследования проведены на высоком научно-методическом уровне, а полученные результаты обработаны современными статистическими методами, что подтверждает их достоверность. Диссертация оформлена корректно, изложена доступным, грамотным языком и дополнена большим количеством иллюстраций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и точно передает суть проведенного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы можно отнести доступное изложение результатов и основных положений работы, наличие четкой и последовательной структуры, верно построенный дизайн исследования. В представленной работе имеются отдельные стилистические погрешности, не носящие принципиальный характер, которые не снижают научной и практической значимости исследования. Замечаний по диссертационному исследованию нет, но тем не менее при

ознакомлении работой возник ряд вопросов для обсуждения:

1. Есть ли закономерности содержания системного интерферона альфа, бета или гамма при ВПЧ-инфекции слизистых оболочек других локализаций?
2. Есть ли работы по определению локального интерферона слизистой оболочки полости рта при папилломавирусной инфекции, поскольку в работе определяли только уровень системного интерферона?
3. Почему выбрана оценка экспрессии именно белков p16 и p53 и чем Вы объясните отсутствие разницы в их количестве в анализируемых группах при разном ВПЧ-статусе и разной степени эпителиальной дисплазии?

Заключение

Диссертационная работа Хисамиевой Гузель Марселевны на тему: «Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта», выполненная под руководством к.м.н., доцента кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Степанова Михаила Александровича, д.м.н., профессора, академика РАН, профессора 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) Свитич Оксаны Анатольевны, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по поиску и разработке наиболее эффективных алгоритмов хирургического лечения и диагностики пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений в опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения 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)» утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Хисамиева Гузель Марселевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук по специальностям 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология) доцент, врач оториноларингологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации.



Савлевич Елена Леонидовна

«25» 12 2025 г.

«Подпись д.м.н., доцента, Савлевич Елены Леонидовны заверяю»

Начальник отдела кадров ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ



Киселева Елена Александровна



Главный врач ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ

д.м.н. Амосова Наталья Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница»
Управления делами Президента Российской Федерации

107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская д. 45, корп. 2

+7 (495) 620-83-83

info@presidentclinic.ru