

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России Успенской Ольги Александровны на кандидатскую диссертацию Михалева Дмитрия Евгеньевича «Совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии слизистой оболочки рта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. - Стоматология

Актуальность выполненного исследования.

Лейкоплакия характеризуется патологическим ороговением слизистой оболочки полости рта, возникает в ответ на хроническое экзо- и эндогенное раздражение. При этом, данное заболевание слизистой оболочки полости рта рассматривается как потенциально злокачественное, а некоторые формы лейкоплакии (веррукозная, эрозивно-язвенная) обладают высоким риском малигнизации. Вследствие этого ранняя диагностика, обеспечивающая своевременное рациональное лечение лейкоплакии слизистой оболочки рта, является важной и актуальной задачей терапевтической стоматологии.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Достоверность научных положений диссертации обеспечивается спланированным дизайном, достаточным объемом исследовательских групп, использованием современных методологических подходов, что свидетельствует о ее достаточном научно-методическом уровне.

Диссертантом изучена и проанализирована медицинская документация в ретроспективной части исследования в объеме 1754 медицинских карт пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, которые прошли лечебно-консультативный приём отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

Применительно к проблематике диссертационной работы результативно на достаточной когорте стоматологических пациентов (n=61) использован комплекс существующих базовых (клинических, инструментальных) и лабораторных методов исследования (флуориметрия, полимеразная цепная реакция), а также осуществлен ретроспективный анализ и хронометражное исследование (n=1754).

Научная новизна исследования полученных результатов не вызывает сомнения. Представлены убедительные аргументы для разработки ранних диагностических критериев онкологического риска, определяющих тактику ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта.

Впервые разработан «Способ дифференциальной диагностики лейкоплакии и плоскоклеточного рака слизистой полости рта» (патент РФ № 2770354 от 15.04.2022) и предложена логистическая модель прогнозирования риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки полости рта, которая может быть использована практикующими врачами-стоматологами для оценки вероятности озлокачествления и своевременной диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Продемонстрирована диагностическая информативность химотрипсинподобной активности циркулирующих и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом в качестве молекулярных признаков малигнизации лейкоплакии, что позволяет рекомендовать данные маркеры для использования в качестве онкостоматологических критериев оценки риска озлокачествления. Доказано отсутствие статистически значимой связи между ВПЧ и лейкоплакией слизистой оболочки рта.

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

Результаты получены с использованием комплекса методов, включающих информационно-аналитический, системно-структурный и статистический анализ. Применены в соответствии с поставленными задачами.

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным автором задачам и положениям работы. Формулировки основных положений диссертации охватывают результаты проведенных исследований.

Ценность для науки и практики результатов работы.

Данные, полученные автором в процессе выполнения диссертационной работы, представляют научный и практический интерес для стоматологии и способны повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий при оказании специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Практическая значимость работы заключается в использовании диагностических маркеров: циркулирующих и внутриклеточных протеасом; а также внедренной логистической модели прогнозирования

малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта у пациентов, что позволяет усовершенствовать диагностические мероприятия для данной категории пациентов.

Проведенные автором исследования имеют ценность для практической стоматологии и способны повысить эффективность ранней диагностики пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта и могут быть использованы в лечебно-профилактической работе стоматологических поликлиник и стоматологических отделений центральных районных, краевых, областных, городских больниц, специализированных стоматологических кабинетов, а также могут быть включены в учебный процесс стоматологических кафедр медицинских ВУЗов РФ, циклов повышения квалификации врачей стоматологов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности.

Выполненная диссертация оформлена в соответствии с установленными классическими требованиями к представлению результатов научных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в соответствии с ГОСТ. Общий объем работы составляет 122 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений. Диссертационная работа содержит список литературы, включающий 166 источников (33 на русском и 133 - на иностранных языках). Содержание изученных источников отражает тему диссертационной работ. Диссертация проиллюстрирована 24 рисунками и поддержана наличием 15 таблиц.

Во «Введении» обозначена актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, приведены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы и научные положения, выносимые автором на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит анализ актуальных вопросов этиологии, диагностики и клинических проявлений потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки полости рта. Особый акцент сделан на диагностическом потенциале современных лабораторных технологий, показана важность ранней диагностики, в том числе дифференциальной, лейкоплакии слизистой оболочки рта. Детально рассматриваются существующие классификации выше перечисленных патологических состояний. Рассмотрены аспекты малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике материалов, методов и организации исследования. Детально представлены проведенные

современные методы лабораторных исследований, среди них: информационно-аналитический, контент-анализ, клинический, метод хронометража, статистический и др. в главе представлен дизайн проведенного исследования, включающий 5 последовательных этапов.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» содержатся наиболее значимые для практической стоматологии результаты. Автором проведен скрупулёзный лабораторный анализ, в частности, полимеразная цепная реакция с гибридационно-флуоресцентной детекцией для определения вируса папилломы человека слизистой оболочки; флуориметрия циркулирующих и внутриклеточных протеазом. Проведенный автором анализ результатов исследований позволил разработать и внедрить в практическую деятельность критерии риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта и предложен алгоритм их применения.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

В пользу правомерности представленных положений и выводов свидетельствует широкое освещение результатов работы в печати (9 печатных работ), обсуждение на пяти научно-практических конференциях различного уровня, в том числе, с международным участием. В опубликованных научных трудах, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованный ВАК Минобрнауки РФ и 3, входящих в базы данных Scopus, Web of Science содержатся материалы проведенного исследования. Интеллектуальная собственность подтверждена наличием патента РФ на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Содержание автореферата в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен стилистически грамотно, с хорошим стилем и в соответствии с требованиями. Специальные термины используются по существу и соответствуют назначению.

Замечания по работе.

Принципиальных замечаний по научно-квалификационной работе Д.Е. Михалева нет. Автореферат соответствует основным положениям диссертационной работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

В плане дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. На основании каких критериев формировались группы исследования и допускаете ли возможность неправильно классифицированных случаев при наборе материала?
2. В работе помимо химотрипсинподобной активности циркулирующих и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом Вы исследовали другие активности протеасом, почему они не вошли в итоговую математическую модель?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертация и автореферат на тему: «Совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии слизистой оболочки рта» Михалева Дмитрий Евгеньевича является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта путем использования логистической регрессии, подразумевающей оценку молекулярных критериев и соответствует требованиям, установленным п.9 (абзац 2) «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.16г. №335, от 2.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.18г. №1168, от 20.03.21г. №426, 11.09.21г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Михалев Дмитрий Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. - Стоматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, заведующий кафедрой
терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Минздрава России

Успенская Ольга Александровна

Подпись д.м.н., доцента О. А. Успенской «удостоверяю»:

Ученый секретарь университета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, д.б.н.

Андреева Н.Н. Андреева

« 5 » *сентября* 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84 сайт: <http://pimunn.net/> e-mail: rector@pimunn.net,
terstom@pimunn.net