

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Токмаковой Светланы Ивановны на диссертацию работу 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 темы исследования. Работа посвящена важной проблеме онконастороженности в стоматологии и возможностям раннего выявления и прогнозирования течения потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта (СОР), к которым относится лейкоплакия, возникающая в ответ на хронические эндо- и экзогенные факторы. Лейкоплакия СОР занимает третье место в структуре патологий полости рта при распространенности различных ее форм в популяциях до 4,9%. Известно, что плоскоклеточный рак данной локализации часто развивается на фоне уже существующего очага лейкоплакии. Следовательно, своевременная дифференциальная диагностика и эффективное лечение будет способствовать предупреждению усугубления патологического процесса, появлению признаков малигнизации, повышению выживаемости пациентов, что является важной медико-социальной задачей.

Стандартным методом выявления лейкоплакии слизистой оболочки является клинический осмотр полости рта врачом-стоматологом. Помочь обнаружить невидимые при визуальном осмотре поражения и определить риск злокачественной трансформации могут дополнительные методы скрининга заболеваний СОР. В настоящее время, ни один вид активного лечения лейкоплакии СОР не гарантирует отсутствие рецидивов этой патологии или дальнейшей малигнизации. Поэтому выявление у пациентов лейкоплакии с высоким риском озлокачествления и дальнейшее динамическое наблюдение является важным приоритетом терапевтической

стоматологии, а диссертационная работа Михалева Д.Е., направленная на совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии, безусловно, актуальна и имеет большое научное и практическое значение. Работа выполнена в соответствии с планом НИР СибГМУ.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций очевидна. Автором впервые показано, что использование молекулярных критериев онкогенного потенциала является перспективным для снижения риска возникновения озлокачествления лейкоплакии. Принципиальной научной новизной обладают сведения по результатам ретроспективного исследования структуры заболеваний СОР, в частности лейкоплакии, в Томской области с оценкой качества оказания лечебно-диагностической помощи пациентам с проявлениями лейкоплакии.

Изложены положения, существенно расширяющие имеющиеся представления о клинико-молекулярных признаках риска малигнизации лейкоплакии СОР, а именно площадь очага поражения, локализация, удельная химотрипсин-подобная активность циркулирующих протеасом и удельная каспазоподобная активность протеасом.

Доказана взаимосвязь между убиквитин-протеасомной системой и клинико-морфологическими проявлениями уже озлокачествившейся лейкоплакии у пациентов различного возраста. В то же время установленное отсутствие статистически значимой связи между вирусом папилломы человека и лейкоплакией СОР, согласуется с данными литературы.

Разработана логистическая модель прогнозирования на основе удельной химотрипсин-подобной активности циркулирующих протеасом и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом, которая позволяет прогнозировать риск малигнизации лейкоплакии СОР с высокими показателями чувствительности (94,1%) и специфичности (89,5 %) метода.

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

определена методологией исследования и репрезентативной выборкой. На ретроспективном этапе соискатель проанализировал 1754 медицинские карты для анализа диагностической и лечебной помощи пациентам с лейкоплакией и другими потенциально злокачественными заболеваниями СОР. Обоснованность работы определяется также рандомизацией пациентов в проспективном клиническом наблюдении, где сформированы группы по нозологиям (61 пациент, из них 20 с лейкоплакией, 19 с плоскоклеточным раком СОР и 22 человека в группе сравнения), использованием современных информативных методов исследования (флуориметрия, полимеразная цепная реакция), клинико-молекулярных методик, а также применением адекватного статистического анализа результатов.

Количество фактического архивного, клинического и лабораторного материала достаточно, дизайн проведенного исследования построен грамотно. Очевидно, что автор принимал личное участие в проведении всех этапов исследования и обработке его результатов. Сопоставление полученных данных, а также анализ тенденций в их динамике позволили обосновать и подтвердить положения (3), выносимые на защиту. Автором представлены достоверные результаты и научно-обоснованные выводы, соответствующие поставленным цели и задачам и отражают результаты работ. Практические рекомендации вытекают из содержания исследования и определяют конкретные пути их реализации в условиях амбулаторного стоматологического приема. Выбор методов исследования обоснован их информационным потенциалом и адекватностью поставленным задачам. Работа отвечает требованиям биомедицинской этики. Обработка полученных цифровых значений и сравнительный их анализ с использованием адекватных статистических критериев, основанный на принципах доказательной медицины, позволяют считать полученные диссертантом результаты достоверными.

Значимость полученных результатов для науки и практики.
Практическая значимость диссертационного исследования не вызывает

сомнения, результаты имеют существенное значение для стоматологической практики и будут способствовать совершенствованию подходов в диагностике потенциала озлокачествления лейкоплакии СОР. Для практического здравоохранения показано, что высокий уровень интенсивности кариеса, неудовлетворительная гигиена и формирование очага лейкоплакии более 500 мм² должны рассматриваться практикующими врачами как критерии высокого риска малигнизации.

Практически значимы предложения автора по использованию разработанной логит-модели прогнозирования риска злокачественной трансформации лейкоплакии СОР для оценки вероятности ее малигнизации. Практическая направленность определяется еще и тем, что работа позволила определить патогенетические особенности дифференциальной диагностики лейкоплакии СОР и доказала эффективность применения внутриклеточных протеолитических систем при данной патологии в прогностическом плане для формирования групп повышенного онкологического риска. В дальнейшем это способствует оптимизации лечения пациентов с лейкоплакией СОР, снизит число возникновения осложнений и улучшит качество жизни стоматологических больных.

Внедрение результатов проведенных исследований. Результаты диссертационной работы рекомендованы к использованию врачам-стоматологам для более детального планирования комплексной диагностики и последующего своевременного лечения пациентов с патологией СОР. Предложенные подходы могут быть полезны практикующему врачу как информационный ресурс в системе НМО. Результаты работы уже внедрены в лечебный процесс ЛПУ стоматологического профиля г. Томска (ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №1», «Томский областной онкологический диспансер» и клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ), а также используются в учебном процессе на кафедре стоматологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Научная работа Д.Е. Михалева выполнена в традиционном стиле, изложена на 122 страницах и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 166 источников, в том числе 33 отечественных и 133 иностранных. Работа содержит 24 рисунка и включает 15 таблиц.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проведенного исследования, формулирует цель и задачи. Научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, представлены корректно, четко и не вызывают вопросов. Всё изложено лаконично в научном стиле.

В первой главе диссертант делает аналитический обзор современной литературы, касающейся темы диссертации. Он включает приоритетные направления и новую информацию по эпидемиологии, этиологии, классификации, методам диагностики лейкоплакии СОР; клинико-морфологическим критериям оценки риска ее озлокачествления и использованию убиквитин-протеасомной системы в качестве маркера малигнизации лейкоплакии и ранней диагностики плоскоклеточной карциномы СОР. При анализе современных подходов к систематизации заболеваний СОР весьма ожидаемо обсуждение классификации потенциально злокачественных заболеваний, в которой органично представлена лейкоплакия с высоким индексом малигнизации. Показана роль вируса папилломы человека в развитии лейкоплакии и плоскоклеточных карцином полости рта. Знакомство с этой главой убеждает в широкой эрудиции автора, умении аналитически осмысливать литературные сведения, отражающие современные представления о заболеваниях СОР. Отмечены дискуссионные моменты в изложении материала. Литературный обзор отличает современность представленных литературных источников, грамотное использование медицинской терминологии, критический анализ

опубликованных результатов исследований, что позволяет диссертанту в полном объеме раскрыть соответствующие проблемы. На основании анализа данных научной литературы автор определяет вопросы, ожидающие своего решения. Обзор литературы читается с интересом.

Методология работы основана на принципах доказательной медицины. В главе «Материал и методы» представлен дизайн исследования, клиническая характеристика пациентов, комплекс клинических и лабораторных методов, использованный автором в рамках данной работы (анализ работы убиквитин-протеасомной системы по химотрипсиноподобной и каспазоподобной активности циркулирующих и внутриклеточных протеасом в сыворотке крови и тканях у пациентов с лейкоплакией методом флуориметрии). Высокая информативность методик и математической обработки материала не оставляют сомнения в достоверности полученных результатов. Глава небольшая по объему, материал ее конкретен, оставляет хорошее впечатление о диссертанте, компетентном не только в практических вопросах патологии СОР, но и изучаемой молекулярной патологии. Методы статистического анализа адекватны объемам анализируемых выборок и поставленным задачам.

В третьей главе диссертант весьма подробно приводит результаты собственных исследований, подтверждая их с помощью фотографий и таблиц. Информативно представлены клинико-молекулярные признаки риска озлокачествления лейкоплакии слизистой оболочки рта. Доказана взаимосвязь между убиквитин-протеасомной системой и клинико-морфологическими проявлениями озлокачествившейся лейкоплакии у пациентов. Глава заканчивается представлением прогностической модели риска малигнизации лейкоплакии СОР с использованием логистической регрессии. Описаны клинические примеры с использованием данной модели, которые иллюстрированы рисунками.

Раздел диссертации «Обсуждение результатов и заключение» написан логично, в нем последовательно представлены полученные данные

исследования в сопоставлении с литературными источниками. Следует отметить уважительное отношение соискателя к требованиям научной этики, проявляющиеся в ссылках на специалистов, разработавших отдельные методические подходы. Проведен анализ выявленных закономерностей, достоверно демонстрирующих наибольшую диагностическую эффективность предлагаемого метода.

Изложенные выводы и практические рекомендации соответствуют цели исследования, поставленным задачам и логично вытекают из представленных данных. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту, что свидетельствует о глубокой проработке изучаемой автором проблемы. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Основное содержание диссертационной работы и ее результаты в полном объеме опубликованы в 3 полнотекстовых статьях, входящие в базу Scopus, WebofScience и 2 статьях из перечня ВАК Минобрнауки РФ. Получен патент РФ на изобретение № 2770354 от 15.04.2022 «Способ дифференциальной диагностики лейкоплакии и плоскоклеточного рака слизистой полости рта на дооперационном этапе». Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях. Материалы диссертации обсуждались на научно-практических конференциях регионального и всероссийского уровней (Томск, Москва, Нальчик). Издано учебное пособие «Диагностика заболеваний слизистой оболочки рта».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Содержание автореферата отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен стилистически грамотно и в соответствии с требованиями. Специальные термины используются по существу и соответствуют назначению.

Замечания по работе. Работа выполнена на хорошем методическом и научном уровне. Результаты исследования в диссертации изложены логично, последовательно, работу отличает внутреннее единство, аргументированность и структурно-содержательное оформление выводов, положений, что позволяет считать диссертацию завершенной. Принципиальных замечаний по научно-квалификационной работе Д.Е. Михалева нет. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

В порядке дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Существуют исследования, демонстрирующие повышение активностей протеасом при воспалительных процессах различного генеза, не может ли высокий уровень химотрипсинподобной активности циркулирующих протеасом быть обусловлен воспалительными заболеваниями, имеющимися у пациента?

2. Анализ показателей убиквитин-протеасомной системы для оценки риска малигнизации потенциально злокачественного заболевания является многообещающим направлением, какие могут быть дальнейшие перспективы развития предложенного метода?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертационная работа Михалева Дмитрия Евгеньевича «Совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии слизистой оболочки рта», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Байдик Ольги Дмитриевны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи по повышению качества ранней диагностики и прогнозирования лейкоплакии

слизистой оболочки полости рта, имеющей существенное теоретическое и практическое значение в стоматологии.

Диссертационная работа по актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, степени обоснованности сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической ценности соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 01.10.2018, Постановления Правительства РФ № 1168), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. - Стоматология.


Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии ФГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский университет»
Минздрава России


С.И. Токмакова

«06» сентября 2023 г.

Подпись профессора С.И. Токмаковой заверяю:
начальник управления кадров





Е.А. Мякушев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 656038. г. Барнаул, проспект Ленина 40,
телефон: 8 (3852) 566-822, факс: 8 (3852) 566-80, E-mail: rector@agmu.ru