

УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
д-р мед. наук, профессор
Крихели Н. И.
« 7 » Сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы 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, выполненной работ. Работа Д.Е. Михалева посвящена актуальной задаче стоматологии – совершенствование методов диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта для снижения риска развития малигнизации.

Лейкоплакия слизистой оболочки рта – хроническое заболевание, характеризующееся гиперкератозом слизистой оболочки рта в ответ на эндогенные и экзогенные раздражители, имеющее склонность к малигнизации. Распространенность различных форм лейкоплакии в популяциях существенно варьирует и составляет от 0,9% до 4,9% (Peres M. et al., 2020; Mulla M., 2021; Mohammed F. et al., 2022). Осмотр полости рта является основным методом выявления лейкоплакии, однако, наиболее достоверным методом диагностики лейкоплакии является патогистологическое исследование биопсийного материала. Убиквитин-протеасомная система играет ключевую роль в развитии лейкоплакии и её дальнейшей малигнизации, однако исследования, посвященные функционированию этой системы, имеют фрагментарный характер. На сегодняшний день исследование показателей убиквитин-протеасомной системы как маркеров диагностики и прогноза риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта представляется перспективным и требуют дальнейшего изучения.

Поиск дополнительных клинико-молекулярных критериев риска развития лейкоплакии слизистой оболочки рта, изучение возможных механизмов малигнизации, и как следствие, повышение выживаемости пациентов является, безусловно, актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Новизну диссертационной работы Д.Е. Михалева определяет комплексный подход в оценке клинико-

молекулярных признаков риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта. Выявлено, что формирование очага лейкоплакии более 500 мм², увеличение химотрипсинподобной активности циркулирующих протеасом и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом должны рассматриваться как критерии высокого риска малигнизации.

Изучена частота выявления, особенности клинической картины лейкоплакии в общей структуре заболеваний слизистой оболочки рта на территории Томской области за шесть лет. Показано, что в 22% случаев из общего количества пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта диагноз был выставлен ошибочно, настораживает тот факт, что в половине случаев ошибочно поставленного диагноза лейкоплакии выявлялся плоскоклеточный рак полости рта.

Особого внимания заслуживают данные, отражающие изменения активности протеасом в биопсийном материале, взятом из очагов лейкоплакии и плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта. Доказана взаимосвязь между убиквитин-протеасомной системой и клинико-морфологическими проявлениями лейкоплакии у пациентов. Доказано отсутствие статистически значимой связи между вирусом папилломы человека и лейкоплакией слизистой оболочки рта.

Разработана логистическая модель прогнозирования риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта на основе удельной химотрипсинподобной активности циркулирующих протеасом и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом, которая позволяет прогнозировать риск малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта с чувствительностью 94,1% и специфичностью 89,5%.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Теоретическая и практическая значимость результатов исследования, проведенного Д.Е. Михалевым, определяется новыми данными о состоянии химотрипсинподобной активности циркулирующих протеасом и каспазоподобной активности внутриклеточных протеасом в биопсийном материале, и углубляют современные представления о механизмах развития различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта и участии убиквитин-протеасомной системы в этом процессе. В клинической практике на основании логистической модели риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта появилась возможность получить более четкие представления о течении и прогнозе заболевания. Для практического здравоохранения предложена логит-модель прогнозирования риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта и своевременного выявления плоскоклеточного рака полости рта на ранних стадиях. Значимость для науки и практики подтверждается внедрением результатов работы в лечебный процесс ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1», отделения опухолей головы и шеи клиник НИИ онкологии Томского НИМЦ, в лечебную практику Томского областного онкологического диспансера, в учебный процесс по программам специалитета на кафедре стоматологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Отстаиваемые Д.Е. Михалевым научные положения работы и выводы представляют интерес для врачей-стоматологов, так как способны повысить качество диагностики пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта и могут быть использованы в лечебно-профилактической работе на приеме в стоматологических поликлиниках и кабинетах центральных районных и региональных больниц, онкологических кабинетов и диспансеров. Кроме того, полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе при преподавании ряда дисциплин на теоретических и клинических кафедрах медицинских ВУЗов, на циклах повышения квалификации.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе Д.Е. Михалева представлен материал самостоятельных исследований на современном уровне. Проведено одноцентровое открытое когортное проспективное с элементами ретроспективного анализа клиническое исследование. На ретроспективном этапе проанализировано 1754 медицинские карты пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта по поводу диагностической и лечебной помощи при лейкоплакии и плоскоклеточном раке. В проспективное клиническое исследование включен 61 пациент в возрасте от 20 до 80 лет, из них 20 - с лейкоплакией, 19 - с плоскоклеточным раком полости рта и 22 - группа сравнения. Все пациенты находились на плановой госпитализации в клиниках НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Определены критерии включения и исключения пациентов. Проведены современные методы исследования: анализ распространенности и качества диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта, стоматологическое обследование, лабораторные методы (флуориметрия циркулирующих протеасом в сыворотке крови и флуориметрия внутриклеточных протеасом биопатов слизистой оболочки полости рта, полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флуоресцентной детекцией для определения вируса папилломы человека слизистой оболочки рта).

Представленные результаты, полученные на основе репрезентативного количества исследований, обработаны с помощью адекватных статистических методов (с использованием лицензионного пакета прикладных программ SPSS 28.0.1.) и не вызывают сомнений. Значительный материал и выбранные современные информативные методы исследования полностью решали задачи диссертационной работы. В результате, получены достоверные результаты и выводы, соответствующие поставленным цели и задачам. Практические рекомендации сформулированы на основании полученных результатов и выводов исследования.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена на 122 страницах и состоит из введения, трех глав, 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

целесообразность проведения данной исследовательской работы, формулирует цель и задачи. Обзор литературы имеет следующие подразделы: эпидемиология, этиология, классификация, методы диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта, клинико-морфологические критерии оценки риска малигнизации лейкоплакии и использование убиквитин-протеасомной системы в качестве маркера малигнизации лейкоплакии и ранней диагностики плоскоклеточной карциномы полости рта, роль вируса папилломы человека в развитии лейкоплакии и плоскоклеточных карцином рта.

В главе материал и методы исследования представлена клиническая характеристика пациентов, комплекс методов исследования, использованный автором в рамках диссертации. Используемые методы исследования, а также подходы к статистической обработке результатов современны и каких-либо возражений не вызывают.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований: анализ частоты выявления лейкоплакии в структуре заболеваний слизистой оболочки рта в Томской области, клиническая характеристика пациентов в группах наблюдения, применение лабораторных методов исследования. Представлена прогностическая модели риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с использованием логистической регрессии. Даны три клинических примера использования логистической модели на практике.

В обсуждении результатов и заключении автором проведено обсуждение полученных результатов исследования, сопоставление их с современными научными взглядами по изучаемой проблеме.

Изложенные выводы соответствуют цели исследования, поставленным задачам и логично вытекают из представленных данных; их достоверность и доказанность не вызывают сомнений. Даны практические рекомендации. Сформулированы три положения, выносимые на защиту.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Личный вклад диссертанта в исследование несомненен.

Замечания по работе. Не имея принципиальных замечаний по работе Д.Е. Михалева и положительно её оценивая, хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

1. Обоснуйте, пожалуйста, возможность использования показателей убиквитин-протеасомной системы в качестве скринингового метода в практическом здравоохранении (доступность, целесообразность и организационные аспекты).


Заключение по работе. Таким образом, диссертация Михалева Дмитрия Евгеньевича «Совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии слизистой оболочки рта» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной

задачи диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта и прогнозирования риска её малигнизации, имеющей существенное значение для стоматологии.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, степени обоснованности результатов, выводов и рекомендаций, значимости для науки и практики 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 её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. - Стоматология.

Отзыв ведущей организации заслушан и утвержден на заседании кафедры терапевтической стоматологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «29» августа 2023 года).

Заведующая кафедрой терапевтической стоматологии
и заболеваний слизистой оболочки полости рта,
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

 Абрамова Марина Яковлевна

Подпись д.м.н., профессора Абрамовой М.Я. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор

 Васюк Юрий Александрович

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1,
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
сайт организации: <http://msmsu.ru>
E-mail: alimovamma@mail.ru,
тел. 8 (495) 720-42-99