

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Камилова Феликса Хусаиновича на диссертационную работу Селезневой Инны Александровны "Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма", представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

### *Актуальность темы исследования*

Диссертационная работа Инны Александровны Селезневой, обсуждаемая сегодня, несомненно, является актуальным исследованием как в области фундаментальной, так и клинической биохимии. С точки зрения фундаментальной составляющей необходимо отметить изучаемый спектр высокочувствительных метаболических и иммунологических маркеров воспалительно-деструктивных изменений в органах и тканях. Подобные процессы в тканях полости рта сопровождаются явлениями локального окислительного стресса, в условиях формирования которого в пародонте происходит усиление продукции провоспалительных цитокинов, окисление структурных компонентов соединительной ткани, приводящие к мобилизации системных адаптационных резервов организма. Диссертационное исследование позволяет взглянуть на молекулярно-деструктивные поражения организма из глубины фундаментальных биохимических процессов и благодаря такому подходу увидеть наиболее точные и ёмкие диагностические критерии данных состояний, а в совокупности с генетически-ассоциированными признаками позволяет максимально оптимизировать лечение и прогноз данных патологических состояний.

С точки зрения актуальности клинической составляющей хотелось бы отметить, что за последние 20 лет все большую востребованность и информативность приобрели диагностические методы неинвазивного исследования с использованием именно ротовой жидкости. Однако, несмотря на это, в литературе отсутствуют данные о специфическом анализе метаболического профиля ротовой жидкости при воспалительно-деструктивных поражениях организма, в частности, о содержании антител к трансклутаминазе, глиадину и *Helicobacter pylori*, интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в качестве молекулярных маркеров состояния тканей полости рта. Расширение спектра определяемых в ротовой жидкости аналитов при хроническом генерализованном пародонтите, стоматитах при острых и хронических лейкозах, одонтогенной флегмоне, их корреляция с клинической и морфологической картиной, прогностическая значимость предоставляет ценный неинвазивный инструмент диагностики стадии и глубины происходящих патологических изменений.

Все перечисленное подтверждает безусловную актуальность настоящего исследования, определяет его цель и задачи, корректно и четко сформулированные.

### ***Новизна исследования***

Автором впервые проводится оценка молекулярных нарушений организма с помощью полифункционального фермента трансклутаминазы, ответственного за образование межмолекулярных сшивок в соединительной ткани, играющего роль в прогрессировании воспалительно-деструктивных поражений тканей ротовой полости. Последовательно решая поставленные задачи, автором выстроена логика исследований, исходной позицией которых является положение, что метаболический профиль ротовой жидкости при этом анализируется не только с помощью традиционных показателей обменных процессов, но и с помощью определения антител к трансклутаминазе и глиадину.

В результате при хроническом генерализованном пародонтите впервые выявлены особенности ротовой жидкости в виде увеличения содержания иммуноглобулинов А и G к транглутаминазе и глиадину, наряду с отклонениями метаболического статуса, отражающими нарушения белкового, минерального, углеводного обменов, патогенетически связанные с происходящими воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонта.

Показано, что специфика состава ротовой жидкости зависит не только от вида лейкоза, но и степени тяжести развившегося при этом стоматита: наиболее высокое значение IgG-антител к транглутаминазе в ротовой жидкости при стоматите I степени тяжести и снижение их при стоматитах II – III степени в результате депрессии иммунных процессов. У больных с хроническими лейкозами диссертантом выявлен наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита наряду с разнонаправленным содержанием антител к транглутаминазе: IgG – при легкой степени стоматита и IgA – напротив, при III степени стоматита.

У пациентов с одонтогенной флегмоной показателем выраженных молекулярных расстройств в виде прироста уровней иммуноглобулинов к IgG-антител к транглутаминазе на 3-и сутки от начала медикаментозной терапии, являются отражением максимальных изменений, происходящих в соединительной ткани организма в этот период.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты были положены диссертантом основу авторских патентов: Патент № 84402702 от 26.01.2009 «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита»; Патент РФ № 2572696 от 20.01.2016 «Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к транглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости»; Патент на полезную модель RU 84690 от 20.07.2009 «Устройство для взятия браш-биопсии»;

Программа для импорта данных, полученных с биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 Plus (Свидетельство № 2010611397 от 21.12.2009), Автоматизированное рабочее место регистратора диагностической лаборатории (Свидетельство №2011610473 от 11.01.2011).

### *Практическая значимость и научная ценность*

Автором впервые выявлены данные группоспецифических особенностей антиген-антительного представительства крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболического статуса их ротовой жидкости, позволяющие персонифицировать характер клинических проявлений патологического процесса при различной групповой принадлежности крови по системе АВ0. Отмечено, что в условиях молекулярно-деструктивных расстройств повышение проницаемости гемато-саливарного барьера сопровождается появлением антител к *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости пациентов с носительством антигена А, имеющих одноименные антитела в крови в 48% случаев среди положительных ИФА-образцов всех обследованных.

При одонтогенной флегмоне впервые выявлено наибольшее содержание антител к трансклутаминазе класса IgA –  $3,05 \pm 0,09$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ) и класса IgG –  $6,97 \pm 1,52$  ( $p < 0,05$ ) Ед/мл у лиц с принадлежностью крови к В(III) группе, что отражает максимальную выраженность повреждения тканей пародонтального комплекса.

Подобные процессы в тканях ротовой полости усиливаются у больных лейкозами после химиотерапевтического лечения, причем наиболее выражено в группе пациентов, изначально имевших первоначальные признаки стоматологических нарушений, сопровождаясь падением уровня антител к глиадину класса IgA на фоне значительного прироста одноименных антител к трансклутаминазе. Кроме того, выявлена тенденция перехода достаточно высокого содержания антител к трансклутаминазе в наименьший их уровень при стоматите III (тяжелой) степени тяжести после проведения

химиотерапевтического лечения при параллельном усугублении клинической симптоматики. Существенным для раскрытия патогенетических механизмов при острых лейкозах являются данные об исчезновении сильной корреляционной взаимосвязи между антителами А и G к трансклутаминазе после применения полихимиотерапии, причем все остальные взаимозависимости из слабых переходят во взаимосвязи средней силы, что является свидетельством снижения кооперативности действия различных составляющих локального иммунитета и глубоких молекулярных нарушений.

***Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на достаточном объеме экспериментальных исследований, включающих анализ биообразцов 509 человек, позволяющих реализовать четко продуманный протокол диссертационной работы. В процессе исследования использованы современные методы клинического обследования стоматологического статуса, блока биохимических, иммуноферментных, иммуногематологических, цитологических результатов анализов, адекватных поставленным задачам. Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением пакета современных компьютерных программ.

Диссертационная работа построена по классическому принципу: состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и изложена на 259 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 31 рисунком, содержит 45 таблиц. В диссертации использовано 549 литературных источников, из них 258 отечественных и 291 зарубежных авторов.

***Оценка содержания диссертации***

Структура диссертации Инны Александровны традиционна и соответствует современным стандартам работ такого уровня. Она состоит из

введения, пяти глав и заключения, в которых логично за счет решения поставленных задач складывается система знаний по данной проблеме.

После **введения** с четким освещением сути проблемы, постановки задач исследования представлен **обзор литературы**, состоящий из шести подразделов, которые органично составляют единый информационный блок. Обзор литературы достаточно ёмко и глубоко описывает современное состояние вопросов, поднимаемых в диссертации, стиль изложения отличает информативность, академичность, логика изложения материала. В полной мере отражены особенности состава, свойства и функции ротовой жидкости, ее диагностические возможности, строение и функции гематосаливарного барьера, молекулярные механизмы специфической и неспецифической резистентности органов и тканей полости рта при молекулярно-деструктивных поражениях организма, молекулярные механизмы проявления группоспецифических особенностей крови по системе АВО и ассоциированность АВО-системы крови с заболеваниями.

Приведенный обзор литературы аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

**Вторая глава** посвящена описанию материалов и методов исследования, включающему характеристики сформированных групп пациентов. Были использованы комплексные клинико-инструментальные, биохимические, иммунологические, иммуногематологические, цитологические и статистические методы исследования. Дизайн клинических и лабораторных исследований дает ясное представление о поэтапной схеме и количественных характеристиках выполненной работы. Используемые в работе методы, в целом, адекватны задачам, информативны, современны и доказательны. Завершается глава сведениями об использованных в ходе анализа полученных данных статистических программах и критериях.

В главах, где представлены результаты проведенных диссертантом исследований, последовательно решаются поставленные задачи, позволяющие прийти к обоснованным выводам и рекомендациям.

Так, **глава 3** посвящена анализу клинико-молекулярных особенностей пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Получены данные по содержанию антител класса IgA и IgG к трансглутаминазе, глиадину, и *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости, найден комплекс, характеризующий патохимические основы хронического генерализованного пародонтита и состояния иммунной системы организма в целом. Выявлена ассоциированность данных исследования с определённой группой крови. Полученные данные подтверждают, что ротовая жидкость является информативной биологической жидкостью для неинвазивной оценки показателей гуморального иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите.

В **4 главе** приводятся характеристики взаимосвязи стоматологических проявлений с молекулярными нарушениями в ротовой жидкости при острых и хронических лейкозах. У всех пациентов с лейкозами выявлены антитела к трансглутаминазе и глиадину классов А и G, однако показано, что количество их зависит от вида гемобластоза, степени тяжести поражения слизистой оболочки полости рта, наличия химиотерапии. Выявленная молекулярная, а также цитологическая характеристика поражений слизистой оболочки ротовой полости при лейкозах позволит своевременно проводить доклиническую диагностику и индивидуализировать терапию воспалительных процессов в полости рта.

**Пятая глава** посвящена выявлению молекулярных и клеточных индикаторов воспалительно-деструктивных поражений у пациентов с одонтогенной флегмоной. Наиболее значимыми и достоверными показателями при этом оказались дисбаланс иммунологического и цитокинового профиля, содержание пародонтальных биомаркеров в сливаобразцах пациентов, цитоморфологические особенности количественного и качественного

клеточного состава раневой поверхности, групповая принадлежность по системе АВ0. Выявлено, что по комплексу иммунологических изменений отличаются обследованные с В(III) группой крови, как клинически здоровые, так и больные с одонтогенными флегмонами, в связи с чем данной группе лиц было предложено более пристальное и регулярное наблюдение за состоянием ротовой полости.

**Заключение** диссертации представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов исследований и содержит основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации. Выводы сформулированы в должном соответствии с полученными диссертантом данными на основании их глубокого анализа. Значимость для науки и практики полученных результатов несомненна.

В целом, заключение рассматриваемой диссертационной работы представляет собой последовательное, логически стройное подведение итогов в связи с целью и задачами, поставленными во введении.

#### ***Внедрение результатов проведенных исследований***

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены и используются в учебном процессе на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в клинико-диагностический процесс ведущих медицинских учреждений г. Самара (ГБУЗ СО СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина), ООО «Диагностика и лечение» г. Самара.

#### ***Подтверждение публикаций по теме диссертации***

По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, из них 23 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 монография, получено 5 патентов. Материалы диссертационного исследования



были представлены и обсуждены на Всероссийских и региональных научных форумах.

### *Замечания и вопросы по диссертации*

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертационной работе имеются опечатки и несогласованные предложения. Однако указанные недочеты не носят принципиального характера и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

При знакомстве с диссертационной работой возникли вопросы уточняющего и дискуссионного характера.

1. Вами показано, что при хроническом генерализованном пародонтите в ротовой жидкости повышается уровень антител к трансклутаминазе и глиадину обоих классов иммуноглобулинов – IgA и IgG. Вами справедливо интерпретируется это как повреждение соединительной ткани пародонтального комплекса и гематосаливарного барьера. В крови этих же пациентов содержание антител к трансклутаминазе повышается, а к глиадину снижается. С чем может быть связана такая разнонаправленность?

2. Вами получены убедительные данные по специфическим особенностям изменений антител к трансклутаминазе и глиадину, других показателей ротовой жидкости в зависимости от группы крови. Насколько на эти изменения могут оказывать влияние развитие аутоиммунных процессов при остром или хроническом характере течения воспаления в ротовой полости?

### *Заключение*

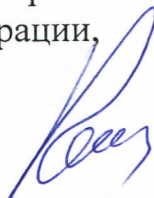
Диссертационная работа Селезневой Инны Александровны "Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма" является научно-квалификационной работой, в которой на высоком методическом уровне решаются актуальные задачи поиска биохимических, иммунологических, генетических основ возникновения и реализации

молекулярно-деструктивных процессов в организме неинвазивными методами, что имеет большое значение для биохимии и медицины в целом.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, объему полученного автором материала, уровню аналитической и статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации "О порядке присуждения учёных степеней" от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:

заслуженный деятель науки РФ,  
профессор кафедры биологической химии  
федерального государственного бюджетного  
Образовательного учреждения высшего  
образования «Башкирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
специальность 03.00.04 –биохимия



Камилов Феликс Хусайнович

450008, республика Башкортостан, г. Уфа, улица Ленина, 3, телефон +7 (347)  
272-41-73  
bashgmu.ru

15.01.21



## Сведения

об оппоненте диссертационного совета Д 208.038.02 при ФГБОУ ВО  
«Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, +7(861)262-73-75. <http://www.kσμα.ru/>

Фамилия, имя, отчество	Камилов Феликс Хусаинович
Ученая степень, отрасль науки, научная специальность с шифром, по которой защищена диссертация	Доктор медицинских наук 03.00.04
Ученое звание (по специальности, кафедре)	Профессор, биологическая химия
Полное наименование организации основного места работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	Профессор кафедры биологической химии
	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
1.	Герасимова Л.П., Камилов Ф.Х., Чемикосова Т.С., Шаймарданов Т.Н. Характеристика клинико-рентгенологических особенностей, минеральной плотности и уровня маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией. Пародонтология. 2016. 1(78). С. 45-47
2.	Герасимова Л.П., Камилов Ф.Х., Чемикосова Т.С., Шаймарданов Т.Н. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от минеральной плотности кости перед дентальной имплантацией. Современные проблемы науки и образования. 2017. №1. С 65-68
3.	Герасимова Л.П., Камилов Ф.Х., Чемикосова Т.С., Шаймарданов Т.Н. Коррекция минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при дентальной имплантации. Пародонтология. 2018. 1(86). С. 41-44.
4.	Герасимова Л.П., Камилов Ф.Х., Чемикосова Т.С., Шаймарданов Т.Н. Применение нанодисперсной формы кальция глюконата при дентальной имплантации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Клиническая стоматология. 2018. 3(87). С. 4-8

5.	Influence of iodine deficiency on the dental status of the adult population residing in an area with natural iodine deficiency Averyanov S.V., Kamilov F.K., Chemikosova T.S., Junusov R.R., Gileva O.S. Journal of Critical Reviews. 2020. T. 7. № 9. С. 665-671.
6.	Взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы, минеральной плотности костной ткани скелета и показателей стоматологического статуса пациентов Аверьянов С.В., Камилов Ф.Х., Юнусов Р.Р. Dental Forum. 2020. № 1 (76). С. 2-8.
7.	Метаболизм коллагена в коже экспериментальных животных при интердермальной инъекции немодифицированного бычьего коллагена типа I. Камилов Ф.Х., Сельская Б.Н., Данилова О.В., Капулер О.М. Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. 2017. Т. 27. № 3. С. 356-361.

Профессор кафедры биологической химии БГМУ

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ и РБ

Камилов Ф.Х.

15.12.20

Подпись: Ф. Х. Камилов

Заверяю:  
Ученый секретарь  
Минздрава России

