

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Вавиловой Татьяны Павловны 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**

В современной медицине благодаря достижениям молекулярной биологии и биохимии всесторонне изучены физиологические и биохимические процессы, протекающие в организме, которые могут быть обусловлены изменениями в геноме, протеоме или эпигенетическими механизмами. Патогенез такого молекулярно-деструктивного поражения организма, как пародонтит, в настоящее время рассматривается с точки зрения взаимодействия между патогенами, антигенами и антителами, окружающей средой и процессами ремоделирования соединительнотканых структур пародонта. К «молекулярным рецепторам» состояния соединительной ткани относятся, во-первых, тканевой фермент транsgлутаминаза – показатель формирования фибронектин/коллагеновых трехмерных структур на ранних стадиях образования коллагена, а также белок глиадин, состоящий на 60% из аминокислоты глутамин, которая подвергается дезаминированию под действием транsgлутаминазы.

Ткани и жидкости ротовой полости обладают большим потенциалом в качестве диагностических предикторов коморбидных состояний. Так, общность

происхождения тканей ротовой полости и кроветворной ткани объясняет частое возникновение стоматитов у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, и, конечно же, закономерным при этом является вопрос раннего выявления молекулярно-деструктивного процесса.

В этом отношении велика роль смешанной слюны, исследование которой направлено на комплексную, многостороннюю и динамическую оценку патологического процесса на системном уровне. Вместе с тем, изучение ранних метаболических маркеров повреждения органов и тканей полости рта, фундаментально обуславливающих спектр клинических особенностей, может выступать доминирующим ключом своевременной диагностики генерализованного инфекционно-воспалительного поражения, как, например, одонтогенная флегмона. Этого можно достигнуть благодаря определению в смешанной слюне многих показателей, характеризующих обмен белков, углеводов, липидов, активность ферментов, гормонов, медиаторов и других биологически активных веществ. Именно выяснению молекулярной характеристики поражений слизистой оболочки полости рта в сочетании с клиническими особенностями проявлений воспалительно-деструктивных поражений и посвящена диссертационная работа Селезневой Инны Александровны, несомненно, являющаяся актуальным исследованием.

### **Новизна исследования**

В диссертационной работе впервые получена системная характеристика молекулярно-деструктивных поражений организма, таких, как хронический генерализованный пародонтит, стоматиты у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, одонтогенная флегмона.

При хроническом генерализованном пародонтите получены сведения о повышении в крови антител классов иммуноглобулинов А и G к трансаминазе, отражающие происходящие структурные изменения мультифункционального энзима, участвующего в образовании



межмолекулярных сшивок между белками в процессе синтеза соединительной ткани, обуславливающие особенности нарушения проницаемости гемато-саливарного барьера, позволившие защитить **Патент № 84402702 от 26.01.2009 «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита»**, и детализировать их в зависимости от групповой принадлежности крови.

При острых и хронических лейкозах впервые установлены данные повышения содержания в смешанной слюне антител к трансклутаминазе, определяющие специфику состава смешанной слюны в зависимости от вида лейкоза и степени тяжести развившегося при этом стоматита, подтверждённые **Патентом РФ № 2572696 от 20.01.2016 «Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансклутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в смешанной слюне»**, определяющие клинические особенности поражения слизистой оболочки полости рта до и после проведения полихимиотерапии.

При одонтогенных флегмонах впервые определен цитокиновый профиль смешанной слюны пациентов с различной групповой принадлежностью крови по системе АВ0 в качестве неинвазивного метода диагностики и дана цитоморфологическая характеристика раневого процесса в качестве метода объективной оценки патологического процесса и эффективности применяемого лечения. Использование цитологического метода для исследования слизистой оболочки полости рта помогло диссертанту разработать устройство для взятия браш-биопсии (**Патент на полезную модель RU 84690 от 20.07.2009**). Кроме того, в процессе проведения этапов диссертационного исследования создана Программа для импорта данных, полученных с биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 Plus (**Свидетельство № 2010611397 от 21.12.2009**), а также автоматизировано рабочее место регистратора диагностической лаборатории (**Свидетельство №2011610473 от 11.01.2011**).

## Практическая значимость и научная ценность

Исследование имеет практическое значение, так как получены особенности антиген-антительного представительства крови среди лиц с хроническим генерализованным пародонтитом, свидетельствующие о преобладании носителей антигена А (44%) с выраженными изменениями стоматологического статуса, смешанная слюна которых характеризуется приростом антител IgG-класса к трансглутаминазе на 55,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями крови, отражая хронический характер течения заболевания в условиях молекулярных нарушений процессов ремоделирования пародонта.

Автором предложено выделение из группы обследованных с воспалительно-деструктивными поражениями полости рта, сопутствующих лейкозам, не только лиц с классическими проявлениями стоматитов, но и пациентов с первоначальными признаками стоматологических проявлений в связи с возможностью возникновения у данных лиц тяжёлых осложнений после химиотерапии. Показано, что образцы слюны данных лиц характеризуются высоким уровнем IgG-антител к трансглутаминазе ( $8,73 \pm 0,92$  Ед/мл) и наименьшим количеством антител класса иммуноглобулинов А к трансглутаминазе, количество которых вырастает в 2,5 раза после химиотерапевтического лечения.

Диссертантом разработана констелляция дополнительных лабораторных критериев для повышения эффективности неинвазивной диагностики одонтогенной флегмоны в виде исследования в динамике содержания в смешанной слюне провоспалительных цитокинов, антител к трансглутаминазе и глиадину, а также цитологической оценки мазков-отпечатков ран, позволяющие в комплексе объективно определить фазу течения раневого процесса и эффективность применяемого метода лечения.



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

Работа выполнена на достаточном клиническом и лабораторном материале: проведено клиническое обследование 258 пациентов с молекулярно-деструктивными поражениями, из которых 89 человек с хроническим генерализованным пародонтитом, 90 человек с лейкозами, 79 человек с одонтогенной флегмоной, а также 251 соматически здоровых человека; проведены биохимические, иммунологические, иммуногематологические исследования смешанной слюны и крови обследуемых; проведен цитологический анализ биоматериала слизистой оболочки полости рта при пародонтите и стоматитах, сопутствующих лейкозам, биоптатов раневого содержимого при одонтогенных флегмонах; использованы современные методы исследования и статистической обработки данных.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Научные положения, вынесенные на защиту в форме научных утверждений, вытекающих из выводов, характеризуют вклад диссертанта в решение научной проблемы, отличающийся полученными новыми знаниями, развивающий существующую систему научных знаний.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 273 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 47 таблицами, 31 рисунком. Библиографический список включает 549 источников, из них 254 отечественных, 295 зарубежных авторов.

Во **введении** автором обоснована актуальность выбранной темы, на основании анализа существующих представлений и круга нерешенных вопросов по проблеме сформулирована цель исследования, которая

заключается в выявлении патогенетически значимых молекулярно-деструктивных показателей смешанной слюны и крови при поражениях организма у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, острыми и хроническими лейкозами, одонтогенной флегмоной в целях диагностики и мониторинга терапии, а также восьми задач, последовательное решение которых обеспечило достижение поставленной цели.

**Глава I** "Обзор литературы" написана с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Рассматриваются сведения о составе, функциях смешанной слюны, её свойствах и роли в обеспечении гомеостаза организма, логично подводящие к важному вопросу комплексирования данных изучения протеома, метаболома, микробиома и транскриптома, позволяющие сделать слюну в действительности идеальной биологической средой для выявления заболеваний. Кроме того, представлены сведения о функционировании гемато-саливарного барьера в качестве неспецифического адаптивного механизма, позволяющего ввести новые информативные маркеры смешанной слюны при диагностике патологических состояний, коррелирующие с параметрами крови. Обзор включает также современные представления о группоспецифических особенностях АВ0-системы крови как системы сбалансированного полиморфизма, имеющей ассоциированность с заболеваниями, подчёркивается важность изучения генетических предпосылок возникновения молекулярно-деструктивных поражений в качестве факторов риска их развития.

**Глава II** начинается с дизайна исследования, который включает в себя этапы, соответствующие поставленным задачам. Дизайн исследования хотелось бы отметить отдельно – его изящество и продуманность, использование широкого спектра как диагностических методик, так и контингента опытных групп, в которые были включены общесоматические и органоспецифические заболевания, что позволило критически оценить исследуемые анализы,



полноценно использовать клинические и диагностические методы в изучении патологического процесса на каждом уровне – организменном, органном, клеточном и молекулярном, что позволило исследователю составить целостную клинико-биохимическую картину.

Безусловно, использование диссертантом современных разноплановых диагностических методов: иммуноферментный, биохимический, иммунологический, цитологический, рентгенологический является важным элементом, подтверждающим достоверность полученных результатов. Математическая обработка данных представлена классическими приемами статистической обработки.

**В главе III** приводятся собственные результаты данных, полученных при исследовании пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Автором установлен комплекс патохимических изменений, характеризующийся повышением в крови содержания антител класса иммуноглобулинов А на 19% и класса иммуноглобулинов G на 37% ( $p=0,05$ ) к тканевому ферменту трансглутаминазе, свидетельствуя о нарушении формирования фибронектин/коллагеновых структур на ранних стадиях синтеза соединительной ткани, а также снижением уровня антиглиадиновых антител класса иммуноглобулинов А в 1,7 раза ( $p<0,05$ ) и класса иммуноглобулинов G в 5 раз ( $p<0,01$ ), отражая снижение антибактериальной, антитоксической, антивирусной защиты организма. Подобные нарушения приводят к повышению проницаемости гемато-саливарного барьера, что подтверждено автором в виде увеличения содержания иммуноглобулинов А и G к трансглутаминазе и глиадину и отклонений метаболического статуса в смешанной слюне. Кроме того, проведенный анализ показателей смешанной слюны свидетельствует о группоспецифических особенностях процессов при хроническом генерализованном пародонтите, обусловленных АВ0-принадлежностью крови. Показано, что среди пациентов преобладают лица с А(II) группой крови с

выраженными клинико-молекулярными проявлениями по сравнению с представителями других групп крови.

**IV глава** посвящена описанию особенностей стоматологического статуса и иммунологического профиля смешанной слюне при острых и хронических лейкозах, детализированных до и после проведения полихимиотерапии в зависимости от степени тяжести возникших стоматитов. Автором впервые показано, что достоверно наиболее высокое содержание в смешанной слюне IgA-антител к трансклутаминазе ( $3,24 \pm 0,47$  ( $p < 0,05$ ) Ед/мл) и прирост их практически в 2,5 раза в смешанной слюне после химиотерапевтического лечения является молекулярной основой возникновения сразу II (средней) степени стоматита, минуя I, что является основанием выделения данных пациентов в группу риска в отношении развития тяжёлых осложнений после химиотерапии.

В **V главе** автор проводит оценку молекулярных индикаторов воспалительно-деструктивных поражений у пациентов с одонтогенными флегмонами. Подчеркивается, что комплекс данных динамического исследования в смешанной слюне провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6, интерлейкина-8, антител к трансклутаминазе, а также морфологических изменений, происходящих в ране в динамике заживления флегмон при медикаментозной терапии, позволяет объективно определить фазу течения раневого процесса. Установлено, что обнаруженные автором в ходе диссертационного исследования молекулярные нарушения отражают максимум развития воспалительного процесса в ротовой полости на 3-и сутки терапии, подчеркивая целесообразность адекватного проведения противовоспалительных мероприятий именно в этот период.

В главе **Заключение** подводится итог выявленных автором особенностей диагностики молекулярно-деструктивных поражений с позиций важности исследования в слюне маркеров состояния соединительной ткани организма,



выделения общих и специфических признаков изученных патологических процессов, подчёркивается роль смешанной слюны в качестве платформы, создающей индивидуализированный подход к их неинвазивной диагностике.

Материал всех глав собственных данных иллюстрирован достаточным количеством таблицами и рисунков, а также цитологическими микрофотографиями. Выводы диссертации научно обоснованы, базируются на анализе достаточного количества лабораторного и клинического материала с применением современных методов исследования, адекватны поставленной цели и задачам научной работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в практическом здравоохранении.

### **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.

Вопросы:

1. Была ли Вами установлена предрасположенность к системным заболеваниям в зависимости от «секреторства» обследуемых?
2. Проводилось ли определение в образцах слюны содержание холестерина, билирубина, креатинина, мочевой кислоты и железа?
3. В образцах слюны какой тип транглутаминазы определялся: тканевой или микробный? Рассматривалась ли зависимость изменения активности транглутаминазы в слюне от пищевого рациона обследуемых?

## **Заключение**

Диссертация Селезневой Инны Александровны "Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма" является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной медико-социальной проблемы по применению патогенетически значимых показателей смешанной слюны при хроническом генерализованном пародонтите, острых и хронических лейкозах, одонтогенной флегмоне для диагностики и мониторинга терапии молекулярно-деструктивных поражений организма.

Диссертационная работа 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:

профессор кафедры биологической химии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования "Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Татьяна Павловна Вавилова

Подпись профессора Вавиловой Т.П. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Юрий Александрович Васюк

18.01.21

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, телефон +7 (495) 609-67-00,  
msmsu@msmsu.ru

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Селезневой Инны Александровны на тему: «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018).

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей, соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Вавилова Татьяна Павловна	1946, РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биологической химии	Доктор медицинских наук, 14.01.14-стоматология 03.01.04 – биохимия Св-во ДТ №011999 от 17.01.1992г.	профессор	03.01.04 –биохимия (медицинские науки)

Общее число цитирований в РИНЦ - 980,  
Индекс Хирша - 12

а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-	<p>1. Применение метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения биспролола и аторвастатина в слюне / Духовская Н.Е., Вавилова Т.П., Горбачева С.Ю., Гремякова П.В., Островская И.Г. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. Т. 64. - № 5. - С. 271-276.</p> <p>2. Исследование количества интерлейкина-6 методами SDS-ПААГ электрофореза и иммуноферментного анализа в смешанной слюне после ополаскивания полости рта раствором</p>
---	---



<p>аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>олигонуклеотида, специфического к интерлейкину-6 / Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Островская И.Г., Вавилова Т.П., Ахмедов Г.Д., Новикова Т.М., Шашковская В.С., Спиридонова В.А. - Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. Т. 64. - № 7. - С. 413-416.</p> <p>3. Исследование активности холинэстеразы в смешанной слюне пациентов с соматической патологией / Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Островская И.Г., Вавилова Т.П., Ахмедов Г.Д., Духовская А.А. - Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. Т. 65. - № 4. - С. 212-215.</p>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Антимикробные пептиды - многофункциональная защита тканей полости рта / Вавилова Т.П., Деркачева Н.И., Островская И.Г. // Российская стоматология. - 2015. - Т. 8. № 3. - С. 3-12.</li> <li>2. Комплексная оценка стрессорного состояния по показателям слюны и артериального давления / Navilova T.P., Rubtsova O.G., Smirnova A.D., Samusenkova K.V., Istrakova A.S. // Российская стоматология. - 2016. - Т. 9. № 2. - С. 102.</li> <li>3. Исследование местного иммунитета при лечении острого периодонта челюстей / Шишкин В.С., Вавилова Т.П., Шишкин С.В., Островская И.Г. // Dental Forum. - 2016. - № 3. - С. 12-16.</li> <li>4. Клинико-биохимические параллели при изучении эффективности применения препарата дентал гиалрипайер-02 у пациентов с хроническим пародонтитом / Тарасенко С.В., Кулага О.И., Вавилова Т.П. // Медицинский алфавит. - 2016. Т. 3. - № 21 (284). - С. 5-10.</li> <li>5. Оценка гомеостаза полости рта на фоне соматической патологии / Вавилова Т.П., Духовская Н.Е., Островская И.Г. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2017. - № 3. - С. 42-44.</li> <li>6. Состояние полости рта у пациентов с психотическими расстройствами / Духовская Н.Е., Янушевич О.О., Вавилова Т.П., Абрамов С.В., Ямалетдинова Г.Ф., Островская И.Г. // Dental Forum. - 2018. - № 3. - С. 8-13.</li> <li>7. Клиническая и биохимическая оценка состояния тканей ротовой полости у пациентов с параноидальной шизофренией непрерывного течения / Духовская Н.Е., Абрамов С.В., Вавилова Т.П., Митронин Ю.А., Островская Ю.А., Духовская А.А. // Эндодонтия Today. - 2018. - № 3. - С. 13-17.</li> <li>8. Исследование уровня цитокинов в смешанной слюне для оценки воспалительных изменений в тканях полости рта / Духовская А.А., Островская Ю.А., Митронин Ю.А., Ахмедов К.Г. // В книге: Медицинские этюды. Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов. - 2018. - С. 217-</li> </ol>



цитирования (РИНЦ).

218.

9. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией / Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Вавилова Т.П., Островская И.Г., Еварницкая Н.Р. // Dental Forum. - 2019. - № 1 (72). - С. 2-5.
10. Взаимосвязь кислотно-щелочного баланса и объема слюны с микробной колонизацией в полости рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта /Вавилова Т.П., Духовская Н.Е., Островская И.Г. // В сборнике: Медицинская биохимия - от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы. - Сборник научных трудов Всероссийской научной-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица. - 2019. - С. 21-23.
11. Сравнительная оценка состояния тканей ротовой полости при гипо- и гиперсекреции слюны / Островская И.Г., Вавилова Т.П., Духовская Н.Е., Гаверова Ю.Г., Островская Ю.А., Алекберова Г.И., Ямалетдинова Г.Ф. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2020. - № 2. - С. 103-109.

Официальный оппонент:

профессор кафедры биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Подпись профессора Вавиловой Т.П. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор



Татьяна Павловна Вавилова

Юрий Александрович Васюк

24.11.20