

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук, профессор



2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации Селезневой Инны
Александровны на тему «Саливадиагностика при молекулярно-
деструктивных поражениях организма», представленной на соискание
учёной степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 –
биохимия**

Актуальность темы исследования

В настоящее время поиск новых способов диагностики заболеваний различной этиологии и внедрение их в практическое здравоохранение остается одним из приоритетных направлений современной медицины. Среди известных методов анализа биологических жидкостей особое место занимают методы диагностики различных патологических состояний по маркерам, обнаруживаемым в ротовой жидкости. Данное направление имеет широкие перспективы в выявлении заболеваний, прогнозировании результатов и контроле эффективности их терапии, поскольку саливадиагностический прием позволяет использовать ротовую жидкость не только для диагностики состояния ротовой полости, но и проводить оценку обменных процессов в организме. Тяжесть таких патологических процессов, как хронический

генерализованный пародонтит, стоматиты при острых и хронических лейкозах, одонтогенная флегмона, определяют важность их всестороннего изучения с позиций фундаментальной и клинической биохимии, подчеркивая актуальность диссертационной работы Селезневой Инны Александровны. Проведенное исследование основано на присутствии в ротовой жидкости метаболитов, проникающих в нее из крови через гематосаливарный барьер, который обеспечивает избирательное поступление различных классов химических соединений путем диализа, диффузии, ультрафильтрации, осмоса, сорбции. Метаболические критерии в ротовой жидкости, показывающие надежные корреляционные взаимосвязи с гематологическими параметрами и отражающие как локальное состояние ротовой полости, так и отдельных систем организма, могут стать надежной платформой диагностики молекулярно-деструктивных поражений, что поможет своевременной коррекции и созданию патогенетически обоснованного подхода к их профилактике.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые показаны молекулярно-значимые в формировании клинических признаков хронического генерализованного пародонтита сведения о повышении в крови иммуноглобулинов классов А и G к ферменту трансаминазе, отражающие, по мнению автора, происходящие модификации мультифункционального энзима, сопровождающиеся дисбалансом метаболического и иммунологического профилей ротовой жидкости. Выявлены группоспецифические особенности увеличения проницаемости гемато-саливарного барьера у пациентов с А(II) группой крови при хроническом генерализованном пародонтите, способствовавшие созданию **Патента № 84402702 от 26.01.2009 «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита»** для индивидуализированного подхода к терапии клинико-метаболических нарушений.

В результате впервые установленной ассоциированности клинических проявлений поражения слизистой оболочки полости рта при лейкозах с содержанием в ротовой жидкости антител к трансглутаминазе – полифункциональному ферменту, участвующему в образовании межмолекулярных сшивок между белками в процессе синтеза соединительной ткани – диссертант создал **Патент РФ № 2572696 от 20.01.2016 «Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости»**. Кроме того, впервые показана специфика состава ротовой жидкости в зависимости от вида лейкоза и степени тяжести развившегося при этом стоматита, детализированная до и после проведения полихимиотерапии.

Впервые получены результаты исследования цитокинового профиля ротовой жидкости клинически здоровых лиц и пациентов с одонтогенными флегмонами при различной групповой принадлежности крови по системе АВ0 в качестве неинвазивного метода диагностики, формирующего персонализированный подход к доклинической диагностике и мониторингу терапии воспалительно-деструктивных поражений организма.

В процессе проведения этапов диссертационного исследования созданы Программа для импорта данных, полученных с биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 Plus (**Свидетельство № 2010611397 от 21.12.2009**) и устройство для взятия браш-биопсии (**Патент на полезную модель RU 84690 от 20.07.2009**), а также автоматизировано рабочее место регистратора диагностической лаборатории (**Свидетельство №2011610473 от 11.01.2011**).

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений 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 ротовой жидкости 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, отличающейся полученными новыми знаниями, развивающими существующую систему научных знаний.

По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, из них 28 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 монография, получено 5 патентов. Опубликованные работы отражают основные положения диссертационного исследования. Автореферат соответствует тексту диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертации

В процессе формирования системной характеристики хронического генерализованного пародонтита, стоматитов при лейкозах, одонтогенной флегмоны впервые предложен ведущий фактор молекулярно-деструктивных поражений организма – повреждение соединительной ткани, приводящий к метаболическим сдвигам ротовой жидкости в виде повышения содержания антител к трансклутаминазе и глиадину.

Впервые получены новые данные, раскрывающие особенности групповой принадлежности пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, свидетельствующие о преобладании среди них лиц с А(II) – 44%, кровь которых характеризуется наибольшим количеством антител IgA-класса к ферменту трансклутаминазе (10,08 Ед/мл), а ротовая жидкость содержит на 55,7% ($p < 0,05$) больше антител IgG-класса к трансклутаминазе по сравнению с показателями крови, а также антихеликобактерные антитела, отсутствующие у лиц с 0(I), В(III) АВ(IV) группами крови. Выявленные молекулярные нарушения гемато-саливарного барьера позволяют рекомендовать учитывать индивидуальные особенности клинической картины при хроническом генерализованном пародонтите и наличие антител к *Helicobacter pylori* у пациентов с различной АВ0-принадлежностью крови при проведении медикаментозной терапии.

Получены новые данные, раскрывающие особенности стоматологического статуса пациентов при остром и хроническом лейкозах с выделением начальных проявлений со стороны ротовой полости, подтвержденных в ротовой жидкости при острых лейкозах наименьшим количеством иммуноглобулинов А к трансклутаминазе в сочетании с высоким уровнем IgG-антител к трансклутаминазе ($8,73 \pm 0,92$ Ед/мл), максимальный уровень которых превышает их в 4 раза (38,80 Ед/мл).

Впервые полученные молекулярные изменения в ротовой жидкости пациентов с первоначальными признаками стоматологических нарушений, характеризующиеся увеличением содержания IgA к трансклутаминазе практически в 2,5 раза после проведения химиотерапевтического лечения, свидетельствуют о глубоких нарушениях нормального пролиферативного процесса в эпителии ротовой полости. Автором предлагается выделять таких пациентов в группу риска по возможному возникновению у данных лиц тяжёлых осложнений химиотерапии в виде возникновения сразу II (средней) степени стоматита, минуя первую, и рекомендуется осуществлять им

профилактические лечебные мероприятия по защитному экранированию слизистой оболочки полости рта.

При одонтогенной флегмоне впервые проведено комплексное динамическое исследование, заключающееся в определении в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов, антител к трансглутаминазе и глиадину, цитологической оценки мазков-отпечатков раневой поверхности, позволяющее объективно определять период раневого процесса и контролировать эффективность применяемых противовоспалительных мероприятий.

В целях поиска связи между альтерацией тканей полости рта и генетической предрасположенностью к воспалительно-деструктивным процессам в оральных средах диссертантом впервые определен цитокиновый профиль ротовой жидкости клинически здоровых лиц. У лиц с носительством антигена В обнаружены группоспецифические особенности в виде повышенного уровня содержания интерлейкина-6 на 32,5% и интерлейкина-8 на 63,1% в отличие от ротовой жидкости обследованных с 0(I), A(II), AB(IV) группами крови, что может предрасполагать к наибольшей активности воспалительного процесса.

Оценка языка и стиля диссертации

Структура диссертации замечаний не вызывает. Она 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.

Работа написана академично, литературным языком, тщательно выверена, хорошо иллюстрирована.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Селезневой И.А. данные являются реальным вкладом в биохимию. Новые сведения о содержании антител к трансклутаминазе и глиадину, цитокинах в ротовой жидкости позволяют рекомендовать включение данных показателей в перечень параметров, определяемых при проведении саливадиагностики молекулярно-деструктивных поражений организма.

Результаты диссертационного исследования Селезневой И.А. целесообразно внедрить в работу клиничко-диагностических лабораторий.

Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе при проведении семинаров, практических занятий, лекций для студентов медицинских вузов по фундаментальной и клинической биохимии, при обучении ординаторов, слушателей циклов повышения квалификации по клинической лабораторной диагностике. Рекомендуется дальнейшее развитие темы и продолжение исследований на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Вопросы по работе

При изучении диссертации возник вопрос:

- 1) Можно ли только по наличию антител к ферменту говорить о его структурных изменениях?

Заключение

Диссертационная работа 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 фундаментальной задачи по изучению патогенетически значимых молекулярно-деструктивных показателей ротовой

жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, острыми и хроническими лейкозами, одонтогенной флегмоной в целях диагностики и мониторинга терапии данных поражений.

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.

Отзыв на диссертацию И.А. Селезневой заслушан и утвержден на заседании кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1/21 от 19 января 2021 года).

Заведующий кафедрой биохимии
и клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
специальность 14.00.16 – патофизиология

Мустафин Ильшат Ганиевич

Подпись Мустафина И.А. заверено
Первый проректор по учебной работе, профессор

Мухарямова Л.М.



420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; тел. 8(843)253-60-26
ilshat64@mail.ru

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань), назначенным ведущей организацией по докторской диссертации Селезневой Инны Александровны на тему: "Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма" 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, т. (861)262-50-18), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

Полное и сокращённое название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
Место нахождения	г. Казань
Почтовый адрес	420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Телефон	8(843)253-60-26
Адрес электронной почты	kazangmu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://kazangmu.ru/
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Созинов Алексей Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, ректор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя)	Мухарьямова Лайсан Музиповна – доктор политических, профессор, проректор по научной работе

руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации	Мустафин Ильшат Ганиевич – заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, профессор
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Диагностические критерии риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении / Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. // Пародонтология. - 2015. - Т. 20. - № 3 (76). - С. 57-60.</p> <p>2. Диагностические критерии риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении гингивитом / Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. // Пародонтология. - 2015. - № 2. - С. 9.</p> <p>3. Особенности процессов иммунной регуляции в тканях пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении / Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. // Пародонтология. - 2016. - Т. 21. - № 3 (80). - С. 23-26.</p> <p>4. Особенности биохимического состава ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами / Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К., Сафина Н.А., Мустафин И.Г. // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2019. - Т. 19. - № 3 (71). - С. 43-46.</p> <p>5. Влияние стоматологической заболеваемости ортопедического профиля на качество жизни людей пожилого и старческого возраста / Федорова Н.С., Салеев Р.А. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2020. - № 2 (80). - С.</p>

	<p>42-45.</p> <p>6. Взаимосвязь между содержанием статерина в ротовой жидкости и наличием заболеваний рта / Салеев Р.А., Явгильдина Д.А. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2020. - № 2 (80). - С. 49-51.</p> <p>7. Стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами, обратившихся с целью санации рта в условиях общего обезболивания / Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К. // Казанский медицинский журнал. - 2020. - Т. 101. - № 2. - С. 200-205.</p> <p>8. Сравнительный анализ микробиоты ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами при применении зубной пасты с ферментом "Бромелайн" / Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К., Мустафин И.Г. // Пародонтология. - 2020. - Т. 25. - № 1. - С. 16-21.</p>
--	--

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Селезнева Инна Александровна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь Ученого совета
 ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
 доктор медицинских наук, профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич