

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора ИЛЬИНА Вячеслава Константиновича на диссертационную работу Лабазанова Асхаба Алиевича, выполненную по теме: «Разработка методов диагностики, прогнозирования и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.14 – стоматология, 03.02.03. – микробиология

Проблема гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в настоящее время не только сохраняет актуальность ввиду достаточно высокой частоты и тяжести клинического течения, но и приобретает новый аспект, связанный с ростом антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов. Об этом свидетельствуют документы последних лет, принятые в нашей стране («Программа СКАТ» – российские клинические рекомендации по стратегии контроля антимикробной терапии, Москва, 2018), а также и за рубежом (WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2019).

Степень разработанности этих вопросов в прикладном, практическом аспекте следует признать недостаточной, в первую очередь, потому, что в клиническую практику не внедрены экспресс-тесты, позволяющие быстро и с высокой специфичностью идентифицировать возбудителей одонтогенного воспаления, контролировать динамику течения данной патологии и проводить своевременный выбор адекватного антибиотика. Эта проблема приобретает всё большую актуальность, так же в связи с развитием вторичных иммунодефицитов и оппортунистических инфекций, в том числе, с высоким риском развития септических осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции.

Разработка современных методов диагностики, которая осуществлялась диссертантом на протяжении многих лет, позволяет на качественно новом уровне изучить роль микробиологических и иммунологических факторов развития одонтогенной инфекции, оценить

особенности течения, установить риск прогрессирования и развития тяжёлых, в том числе, и системных осложнений.

В связи с этим, цель работы и поставленные диссертантом задачи, безусловно, оправданы, методически выверены и обоснованы в экспериментальных исследованиях автора как *in vitro*, так и *in vivo*, а также подтверждены сравнительными клиническими исследованиями, проведёнными более, чем на 300 пациентов и почти 1000 историй болезни.

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

По своей новизне с точки зрения медицинской микробиологии диссертационная работа Лабазанова А.А. соответствует современному международному уровню, как по использованным методам микробиологического, молекулярно-биологического и иммунологического исследования, так и по обработке полученных результатов и их применению на практике в процессе комплексного лечения. В представленной диссертации существенное место занимают вопросы обоснования инновационного клинико-микробиологического подхода для лабораторной диагностики и выбора тактики лечения. Приоритетным направлением всех исследований, проведённых автором, является современный подход к проблеме антимикробной химиотерапии и лекарственной устойчивости.

Он отражён на стадии обзора литературы в виде проведённого мета-анализа зарубежной литературы с практически важными обобщениями, в ретроспективном исследовании архивного материала кафедры микробиологии МГМСУ за 30 лет у 800 профильных пациентов с оценкой частоты выявления устойчивых штаммов к 20 антибактериальным препаратам 6-й групп, которые актуальны для практической стоматологии, а также по разработке экспресс-метода определения чувствительности микробов к антибиотикам, наряду с применяемым диско-диффузионным и молекулярно-биологическим методом определения генов резистентности.

Ключевым моментом диссертации являлась оценка показателей микробиоты гнойной раны при гнойно-воспалительных заболеваниях (абсцессах и флегмонах) с помощью предложенного диссертантом метода лазерно-флюоресцентной спектроскопии. Диссертантом подтверждена высокая чувствительность и специфичность данного метода, причём возможно получение экспресс-данных для принятия решения уже через 3-4 часа непосредственно в клинике.

Несомненную новизну исследования также представляет разработка инновационной методики комплексной терапии гнойной раны у больных с одонтогенными флегмонами с применением оксида азота, генерируемого отечественным аппаратом холодной плазмы «Плазон» и низкоинтенсивного лазерного излучения, которые обеспечивают бактерицидный фотодинамический эффект антисептического воздействия.

Диссертант провёл скрупулёзные исследования поведения популяций патогенов с помощью инновационного метода автоматизированного культивирования в условиях воздействия разными антисептиками (перекись водорода, хлоргексидин, мирамистин, диоксидин и др.) и установил градацию этих препаратов по эффективности деконтаминации возбудителей одонтогенной инфекции. Получены экспериментальные и клинико-лабораторные доказательства, что комбинированный антисептик на основе оксида азота и 3% перекиси водорода – мощное антимикробное средство, способствующее быстрому очищению раны, и при правильно выбранных сроках использования он не наносит вреда процессу регенерации в целом, активируя при этом весь комплекс репарационных механизмов у больных с гнойной хирургической инфекцией головы и шеи.

Основанный на этих положениях подход позволил диссертанту обосновать и внедрить на практике принципиально новую лечебно-диагностическую концепцию, которая позволила повысить эффективность лечения, способствовала снижению количества осложнений, позволила прогнозировать исходы заболеваний и реабилитации, что является

несомненным научным вкладом в решение актуальной проблемы диагностики, прогнозирования течения и комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования на экспериментальном этапе в исследованиях *in vitro* с использованием авторского патентованного метода лазерно-флюоресцентной спектроскопии и автоматизированного культивирования с построением кривых роста микробных популяций подтверждена эффективность фотодинамического воздействия на представителей микробиоты полости рта, включая приоритетные патогены – MRSA и облигатно-анаэробные виды, обоснован экспресс-метод определения чувствительности патогенов к антибиотикам и антисептикам в смешанных культурах, выделенных из гнойной раны.

В серии экспериментов, проведенных *in vivo* при моделировании гнойной раны лабораторных животных (белые крысы), обоснована целесообразность и показана эффективность авторского патентованного метода комбинированной антисептической обработки гнойно-воспалительного очага с использованием аппарата «Плазон» и низкоинтенсивного лазера для насыщения раствора антисептика оксидом азота, который продемонстрировал выраженный окислительный потенциал при эрадикации патогенов. По данным проведения клинического и клинико-лабораторного мониторинга установлено сокращение сроков очищения раны от гноя и некротических масс и ускорение процессов репарации при использовании комбинированного метода лечения с использованием низкоинтенсивного лазерного облучения и обработки гнойной раны барботированным оксидом азота в 3% растворе перекиси водорода по сравнению с контрольной группой. При оценке эффективности применения фотодинамической терапии в клинике установлено, что она влияет на экспрессию CD-маркеров лимфоцитов и активность макрофагального звена, снижая уровень респираторной активности этих клеток, что соответственно,

снижает выраженность воспалительной реакции в ране и способствует благоприятному течению регенерации в 1 и 2 фазе воспалительного процесса. Разработанный диссертантом комплекс клинико-лабораторных, микробиологических, иммунологических и спектрофотометрических методов исследования объективно позволяет оценивать эффективность лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями головы и шеи одонтогенной природы. На основании данных проведенного мониторинга автором предложены алгоритмы рациональной молекулярной диагностики, иммунодиагностики и определены направления комплексной терапии, включающей санацию хронических очагов инфекции, обоснованную в исследованиях антибактериальную, иммунокорректирующую и антиоксидантную терапию в сочетании с местным применением фотодинамического воздействия в качестве комбинированного антисептика.

#### **Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях**

Достоверность полученных диссертантом результатов определяется обоснованным использованием современных теоретических положений о функционировании микробных сообществ в биоплёнках, логически выстроенным планом исследования, который направлен на решение конкретных экспериментальных и клинических задач, использованием в работе оптимальных методологических подходов при проведении экспериментальных и клинико-лабораторных исследований (микробиологических, молекулярных, биохимических, иммунологических), а также набором репрезентативной группы пациентов, что позволило провести адекватную статистическую обработку полученных результатов.

Автором было включено в исследование, обследовано и пролечено 469 пациентов, исследовано 763 тест-объекта микрофлоры, проанализировано 703 спектрофлюорограммы в динамике, свыше 800 антибиотикограмм архивного материала. Диссертантом грамотно проведена оценка параметров гуморального и клеточного иммунитета и особенностей микробиома гнойной

раны в динамике при рассматриваемой патологии на большом количестве наблюдений. Выявлены достоверные связи между частотой выявления ассоциаций микроорганизмов, клиническим течением, методикой комплексного лечения.

Результаты исследований доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней. Основное содержание диссертации достаточно полно отражено в 27 печатных работах, в том числе в 14 публикациях в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов рекомендованных ВАК Минобразования Российской Федерации, а также в 3-х журналах, цитируемых в международных база данных Scopus и Web of Science.

#### **Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации**

Диссертация изложена на 267 страницах компьютерного текста (кегль 14), включая иллюстрации (32 таблицы, 78 рисунков и фотографий). Структурно соответствуют традиционным требованиям, предъявляемыми к докторской диссертации по ГОСТ Р 7.0.11 — 2011. Содержит 5 глав собственных результатов, по дизайну исследования включающих экспериментальные и клинические данные, главу обсуждение. Обзор литературы построен на анализе 325 источников с элементами мета-анализа (212 отечественных и 113 иностранных).

Во введении обоснованы актуальность проведенного исследования, проведено сопоставление планируемых исследований с существующими аналогами. Причём, аналитический обзор мировой литературы, проведенный с элементами мета-анализа литературных данных (порядка 2 тыс. источников), подтверждает несомненную актуальность и значимость выполненной работы. Информация, представленная в 7-и подразделах обзора тщательно обсуждается автором.

Глава, посвящённая материалам и методам исследования, как по дизайну, так и в методическом плане полностью соответствует поставленным задачам. В этом разделе исследователь определил этапность работы – от экспериментальных обоснований до клинического воплощения. Определены группы обследованных пациентов в соответствии с критериями включения/невключения/исключения, количество наблюдений, в том числе, с разными схемами антибактериальной химиотерапии, параметры оценки общего состояния пациентов, типа течения воспалительной реакции по данным исследования иммунного статуса, кратко описаны методики лучевого обследования.

В главе 3 описаны собственные результаты экспериментальных исследований, проведённых *in vitro* со штаммами микроорганизмов, и лабораторное обоснование метода лазерно-флюоресцентной диагностики, который позволяет в экспресс-режиме определить показания для назначения химиопрепарата активного в отношении полимикробной ассоциации гнойной раны. В представленном материале приведены результаты оценки жизнеспособности приоритетных возбудителей одонтогенной инфекции после воздействия антибиотиками, антисептиками и физико-химическими факторами. Полученные результаты достаточно информативны и обработаны современными статистическими методами, достоверны. На основании полученных результатов диссертант обосновывает персонифицированный подбор схемы антибактериальной терапии для пациентов.

Глава 4 посвящена результатом экспериментального исследования, проведённого при моделировании гнойной раны *in vivo* на белых крысах, которые подтверждают высокую эффективность комбинированного антисептика на основе оксида азота в сочетании с лазерным облучением. Установлены визуальные и микробиологические критерии заживления гнойной раны на модели стафилококковой инфекции и преимущества заявленного метода комбинированной антисептической обработки.

В главе 5 диссертант описывает результаты собственных клинических и клинико-лабораторных исследований у пациентов контрольной и основной групп. В данном разделе диссертации представлены результаты клинических, микробиологических, иммунологических методов по течению абсцессов и флегмон в послеоперационном периоде в условиях традиционного лечения и фотодинамической терапии с местным применением оксида азота и низкоинтенсивного лазерного излучения. По результатам проведённого клинико-лабораторного мониторинга установлена более высокая эффективность комплексного лечения с экспресс-выбором антибиотика для системного лечения и применением местной фотодинамической терапии (основная группа) по сравнению с традиционным лечением.

Глава 6 посвящена обсуждению результатов исследования, сопоставлению с данными литературы, написана в сравнительном аспекте, вполне убедительно и аргументировано. В заключение автор делает обоснованное обобщение материалов диссертации и доказывает эффективность предложенного инновационного алгоритма комплексного лечения. Для системной антибактериальной терапии в зависимости от полученных результатов диагностики и чувствительности автор рекомендует несколько схем назначения антибактериальных химиопрепаратов.

Таким образом, на основании мониторинга клинической картины, учёта показателей очищения и регенерации гнойной раны, изменений микробиоценоза, а также параметров иммунного статуса, сформулирована новая концепция диагностики, прогнозирования течения и комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с использованием инновационных технологий лабораторной диагностики, системного и местного лечения гнойных ран, позволяющая повысить эффективность лечения и сократить сроки госпитализации больных,

Выводы по диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, обоснованы полученными результатами клинических и лабораторных исследований, статистической обработкой. Практические



рекомендации, сделанные в диссертационной работе, используются в практической работе врачей стоматологов Центра челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, а также в образовательном процессе на кафедрах хирургической стоматологии; челюстно-лицевой и пластической хирургии; микробиологии, вирусологии, иммунологии университета.

Автореферат написан понятным языком, доступно и логично, хорошо иллюстрирован (8 таблиц и 10 рисунков). По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ (26), в том числе 14 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК, включая 3 статьи в изданиях, цитируемых в международной базе данных.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Недостатком литобзора является размещением обилия ссылок после каждого параграфа. Все-таки было бы лучше, если бы цитируемый материал и ссылки были бы более персонифицированы.

Выводы представляются чрезмерно массивными. Было бы лучше, если бы они были более кратки и лаконичны

Вопрос: почему автор выбрал в качестве тест-культуры вида *V.bifidum*, являющегося протективным пробиотическим микроорганизмом?

В тексте встречаются опечатки, стилистические погрешности и неточности, которые не влияют на значимость проведённого исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лабазанова Асхаба Алиевича «Разработка методов диагностики, прогнозирования и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области», выполненная при консультировании Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Дробышева и Заслуженного работника высшей школы РФ, доктора медицинских наук, профессора В.Н. Царева, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведённых автором исследований содержится решение актуальной проблемы –

повышения эффективности диагностики, прогнозирования и комплексного лечения гнойной инфекции в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии на основании разработки инновационной диагностической и лечебно-профилактической концепции, что имеет важное научное и практическое значение для стоматологии и клинической микробиологии.

Диссертационная работа по своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований и практическому значению полностью соответствует требованиям пп. 9, 14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к докторским диссертациям, а сам диссертант – Лабазанов Асхаб Алиевич заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.14 – «Стоматология» (медицинские науки) и 03.02.03. – «Микробиология» (медицинские науки).

Заведующий лабораторией микробной экологии человека  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Государственный научный центр Российской Федерации – Институт  
медико-биологических проблем» Российской академии наук (ФГБУН ГНЦ  
РФ – ИМБП РАН)

доктор медицинских наук, профессор

4.10.2021

Вячеслав Константинович Ильин

Подпись д.м.н., профессора В.К. Ильина заверяю.

Ученый секретарь ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП РАН

д.б.н.

Мargarита Александровна Левинских

Адрес: 123007, г. Москва, Хорошевское ш., 76А; тел.: +7 (499) 195-23-63; e-mail: oc@imbpr.ru



## В ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ 21.2.016.04

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования  
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Делегатская ул. д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

### СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по диссертации ЛАБАЗАНОВА Асхаба Алиевича, соискателя ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Разработка методов диагностики, прогнозирования и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области» по специальности 14.01.14 — стоматология (медицинские науки), 03.02.03. – микробиология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии)	Полное название и адрес организации (с указанием ведомственной принадлежности и наименования структурного подразделения), являющегося основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Ильин Вячеслав Константинович	Профессор, доктор медицинских наук 03.02.03. – микробиология (медицинские науки); 14.03.08. –	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН»	Заведующий лабораторией микробной экологии человека	1. Ильин В.К., Скедина М.А., Соловьева З.О., Николаева Е.Н., Ковалёва А.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Усанова Н.А., Морозова Ю.А. Состояние барьеров микробной колонизации зубочелюстной системы в условиях имитированной невесомости. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. Т. 64. № 1. С. 76-83.

	Авиационная и космическая и морская медицина (медицинские науки)	Адрес: 123007, г. Москва, Хорошевское ш., 76А; тел.: +7 (499) 195-23-63; e-mail: oc@imbr.ru	<p>2. Александров П.А., Александрова А.В., Антонов Е.А., Ильин В.К., Калечиц В.И. [и др.] Исследование динамики накопления аэрозолей и спор микроскопических грибов в воздушной среде герметичного обитаемого объекта в условиях четырехмесячного изоляционного эксперимента. Биотехнология. 2020 г. Т. 36, № 6, С. 138-148</p> <p>3. В.К. Ильин, О.И. Орлов, М.П. Рыкова, Д.В. Комиссарова, Н.А. Усанова, Е.Н. Антропова, О.В. Кутько, С.А. Калинин, С.А. Пономарев, К.А. Шеф, А.В. Сахарова Состав микрофлоры и состояние системы сигнальных образраспознающих рецепторов семейства Toll-подобных клеточных факторов врожденного иммунитета во время 120-суточной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98. – С. 36–45.</p> <p>4. В.К. Ильин, Н.А. Усанова, Д.В. Комиссарова, К.А. Шеф, А.Н. Агуреев, Р.Р. Каспранский, Р.Р. Каспранский, Ю.А. Морозова, А.В. Сахарова, А.М. Носовский. Сочетанное использование напитков брожения на основе сахаромицет и пробиотических и аутопробиотических препаратов для обеспечения нормализации микрофлоры человека в изоляционном эксперименте (SIRIUS 18/19) // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54, № 3. – С. 49–53.</p> <p>5. В.К. Ильин, В.Н. Царев, Л.С. Прокопович, Е.Н. Николаева, Ю.А. Морозова, Е.В. Ип-</p>
--	--	---	---

				политов, М.С. Подпорин. Обоснование создания и применения пробиотических средств профилактики воспалительных заболеваний ротоглотки человека в искусственной среде обитания // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, № 4. – С. 47–52.
--	--	--	--	--

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку моих персональных данных

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией микробной экологии человека

ФГБУН «ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН»

д.м.н., профессор

Ильин Вячеслав Константинович

4.10.2021

Подпись Ильина Вячеслава Константиновича заверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»

123007, Москва, Хорошевское шоссе 76 А

+7 (499) 195-2363; +7 (499) 195-1573; e-mail: doc@imbp.ru

Доктор биологических наук

Левинских Маргарита Александровна

