

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной работе
Московского Государственного Медико-
Стоматологического Университета**

им. А.И. Евдокимова

Е.А. Вольская



2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации научно-практической значимости диссертационной работы Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 - стоматология и 14.01.12 - онкология

Актуальность темы исследования и ее связь с планами отраслевой науки

На протяжении последнего десятилетия рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи. Индекс «накопления» контингента больных со злокачественными новообразованиями полости рта составил в 2015 году 4,6 при среднем значении для всех злокачественных новообразований 6,5.

Несмотря на доступность опухолей данной локализации для визуального осмотра, более 2/3 больных поступают на лечение с III-IV стадиями

заболевания. Удельный вес больных раком СОПР с опухолевым процессом III стадии, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2015 г. составил 31%, а с IV стадией – 29,7%. Ведущим в лечении этих пациентов является комбинированный химиолучевой и хирургический методы. Анализ современной литературы в области диагностики, клиники и лечения больных раком СОПР показывает, что сохраняется целый ряд проблем, связанных с высокой частотой прогрессирования заболевания и смертности в первый год от установления диагноза и начала лечения. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака СОПР в 2015 г. составляет 32,6%.

Несмотря на имеющийся спектр диагностических возможностей в арсенале врача по прогнозированию прогрессирования рака СОПР, объектом исследования чаще всего становятся образцы опухолевой ткани, полученные после хирургического лечения. Однако гистохимические исследования опухолевого материала могут быть проведены только после операции и начала лечения больного, поэтому исходные исследования периферической крови, биологических жидкостей полости рта дают более широкий спектр прогностических диагностических возможностей. Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимает система гипоксия-чувствительных транскрипторных факторов и факторов неоангиогенеза, так как ключевую роль в течении опухолевого заболевания играют гипоксические изменения тканей, провоцирующие усиленный неангиогенез, которые изменяют способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Важную роль в прогнозе играют также местные иммунозащитные факторы, учитывая их способность подавлять интенсивность ангиогенеза вокруг опухолевых клеток.

В связи с вышеизложенным, исследование, целью которого явилось выявить патогенетические взаимосвязи развития осложнений комбинированного лечения и прогрессирования рака слизистой оболочки

полости рта, для выявления факторов прогноза их развития и оптимизации подходов к лечению, имеет актуальность и своевременность.

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

Проведенное диссертационное исследование позволило создать новые технологии по выделению групп риска среди больных раком СОПР в отношении прогрессирования как основного заболевания, так и развития гнойно-деструктивных осложнений химиолучевого и хирургического лечения, улучшения комбинированного лечения лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий среди контингента больных с высоким риском развития гнойных осложнений. Установлены новые закономерности между развитием гнойно-деструктивных осложнений комбинированного лечения пациентов с раком СОПР и течением злокачественного заболевания, расширены границы применимости результатов по исследованию антимикробных защитных факторов ротовой жидкости, гипоксия-чувствительных транскрипторных и ростовых факторов для стратификации пациентов по степени риска рецидивирования рака СОПР и метастазирования в регионарные лимфатические узлы.

В диссертации разработаны предложения по противоопухолевой терапии рака СОПР, связанные с профилактикой и коррекцией гнойных осложнений путем применения препарата на основе активации врожденных антимикробных механизмов и стабилизации транскрипционной активности гипоксия-индуцибельного фактора-1 α , созданы перспективные методы выделения категории пациентов, которые нуждаются в активных лечебных мероприятиях в послеоперационный период лечения.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Важным с практической точки зрения является выявление автором факторов риска прогрессирования рака СОПР, что позволило разработать

систему мер по их модификации. В работе получило дальнейшее совершенствование система прогнозирования развития гнойно-деструктивных осложнений комбинированного лечения больных раком СОПР одновременно с научным пониманием механизмов реализации прогностического потенциала различных факторов. Сосредоточенность соискателя на изучении прогностической ценности врожденных антимикробных и цитокиновых медиаторов, транскрипторных и ростовых факторов в различных биологических средах для определения течения рака СОПР максимально приближает работу к реальной клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Материалы исследования достаточно полно освещены в 33 опубликованных научных работах, в том числе в 16 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Результаты исследования рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах стоматологического и онкологического профиля, а также в лечебной работе государственных и частных учреждений стоматологического и онкологического профиля. Целесообразно издание методических рекомендаций и стандартов по послеоперационному мониторингу больных раком СОПР по теме диссертации. Органам управления здравоохранением региона целесообразно предложить по итогам работы новые технологии по улучшению взаимодействия стоматологов и онкологов в профилактике осложнений лечения больных раком СОПР.

Замечания и вопросы

Существенных замечаний к рассматриваемой работе нет. В качестве рекомендации хотелось бы посоветовать продолжение работы по расширению исследований прогностических факторов в динамике лечения и послеоперационного наблюдения за больными раком СОПР.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

1. Гипоксия-индуцибельный фактор 1α активируется при гипоксии. В вашем исследовании идентифицируемые в ротовой полости микроорганизмы являются анаэробными. Как фактор HIF- 1α развивает антимикробный эффект в отношении анаэробных микроорганизмов?

2. Какие эффекты на системном уровне вызывает изучаемый препарат на основе лактоферрина Лапрота?

Заключение

Диссертация Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - повышение эффективности профилактики, лечения и прогнозирования гнойно-деструктивных осложнений и прогрессирования злокачественного заболевания после комбинированного лечения рака СОПР, что имеет существенное значение для стоматологии и онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а сам автор Кононенко Владимир Иванович достоин присуждения искомой ученой

степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертацию Кононенко Владимир Иванович обсужден на совместном заседании кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии и кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

протокол № 3 от «12» сентября 2017 г.

Дробышев Алексей Юрьевич
 заведующий кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии
 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
 доктор медицинских наук, профессор,
 Заслуженный врач РФ.

Генс Гелена Петровна
 и.о. заведующей кафедрой онкологии и лучевой терапии
 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
 доктор медицинских наук, профессор.

Подписи профессора Дробышева А.Ю. и профессора Генс Г.П. заверяю:
 Ученый секретарь МГМСУ
 д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1.
 8(495)609-67-00 e-mail: msmsu@msmsu.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

**«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»**

(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Делегатская ул., д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, тел.: (495) 609-67-00, (495) 970-11-34, факс: (495) 637-94-56
ИНН/КПП: 7707082145/770701001, ОГРН: 1027739808898; <http://www.msmsu.ru>, e-mail: msmsu@msmsu.ru

« 25 ОКТ 2017 » 20 г. № 01.03 - 3685

на № _____ от _____

В диссертационный совет Д 208.008.03

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология (медицинские науки) в диссертационный совет Д 208.008.03, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; тел. 8(8442)38-50-05; эл. почта: post@volgmed.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.volgmed.ru>).

Полное и сокращённое название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)
Место нахождения	г. Москва

Почтовый адрес	127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон	8 (495) 609-67-00
Адрес электронной почты	msmsu@msmsu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://www.msmsu.ru
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Вольская Елена Алексеевна, проректор по научной работе
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв	Дробышев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях	<p>1. Задеренко И.А., Дробышев А.Ю., Алиева С.Б., Циклаури В.Т., Амаев А.К., Шекиев Р.З. Применение имплантов системы реек у больных раком полости рта с дефектами зубочелюстной системы // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 88-89.</p> <p>2. Быкова А.А., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. Мукоэпидермоидная карцинома и опухоль Вартина: особенности развития и гистологической характеристики // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. 2016. № 57. С. 12-16.</p> <p>3. Быкова А.А., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. Современные методы диагностики новообразований больших слюнных желез // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. 2016. № 56. С. 44-48.</p> <p>4. Жукова Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Алексашина И.П. Профилактика развития остеонекрозов челюстей при проведении хирургических стоматологических вмешательств у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи". 2015. № 4. С. 61-62.</p> <p>5. Задеренко И.А., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И., Алиева С.Б. Варианты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Опухоли</p>

	головы и шеи. 2014. № 1. С. 24-29.
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв	Генс Гелена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях	<p>1. Смирнова О.В., Борисов В.И., Генс Г.П. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению // Злокачественные опухоли. 2017. № 1 (22). С. 5-17.</p> <p>2. Scherbakov A.M., Gershtein E.S., Korotkova E.A., Ovchinnikova L.K., Ovsii O.G., Ermilova V.D., Gens G.P., Kushlinskii N.E. Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition and some components of vegf signaling pathway in breast cancer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. Т. 160. № 6. С. 802-806.</p> <p>3. Генс Г.П., Олейникова И.Н., Казанова А.С., Коробкова Л.И., Селезнева И.И., Киркин В.В. Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? Пилотное исследование // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 1. С. 79-84.</p> <p>4. Генс Г.П. Некоторые тканевые маркеры и мультигенные сигнатуры рака молочной железы: прогноз заболевания и определение чувствительности к лекарственному лечению // Молекулярная медицина. 2015. № 2. С. 27-30.</p> <p>5. Генс Г.П., Федяева В.К., Реброва О.Ю. Систематический обзор оригинальных исследований прогностических свойств белка УВ-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 1. С. 4-12.</p>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Кононенко Владимир Иванович не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее
сотрудниками.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России



E.A. Volskaya
Е.А. Вольская