

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Азизяна Рубена Ильича о научно-практической значимости диссертационной работы Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», представленную к защите в Диссертационный совет Д 208.008.03 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Лечение пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области является сложной и актуальной проблемой клинической онкологии. Отличительными особенностями новообразований слизистой оболочки полости рта (СОПР) являются быстрый темп роста опухоли, раннее метастазирование, недостаточно высокая эффективность лечения местнораспространенных форм заболевания, неблагоприятный прогноз, высокие показатели одногодичной летальности. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования полости рта из числа больных, впервые взятых на учет в предшествующем году в России в 2015 году, составляла 32,6%. Агрессивный характер опухоли и сложность своевременного выявления рецидивов заболевания делают сложной работу с данным контингентом больных, а результаты лечения не всегда удовлетворительными, что лишний раз подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода для оптимизации раннего прогнозирования прогрессирования заболевания и его эффективного лечения. Комплексные усилия команды специалистов, состоящих из онкологов, стоматологов, иммунологов, цитологов по разработке объективного метода определения злокачественного потенциала к прогрессии рака СОПР на основе использования иммуногистохимических и молекулярно-генетических

методов являются клинически востребованными. Накоплен большой объем информации о происходящих при раке СОПР молекулярных изменениях. Однако, в большинстве исследований не отслеживалась динамика содержания маркеров в биологических средах по мере опухолевой прогрессии. Такие исследования могут дать лишь предварительные заключения о прогностическом значении биомаркеров в отношении злокачественной трансформации предраковых изменений в рак СОПР. Значение молекулярно-генетических изменений для оценки риска распространения и метастазирования рака СОПР может быть выявлено при комплексном клинико-генетическом, биохимическом и иммунологическом исследовании. Исследований с таким дизайном проведено гораздо меньше. Рандомизированные контролируемые когортные исследования могут разрешить поставленную проблему.

Весьма важным в этом направлении является исследование значимости биомаркеров ротовой жидкости как для дополнительной диагностики, так и для оценки эффективности комплексного лечения. До сегодняшнего дня биомаркеры ротовой жидкости полностью не раскрыли своего диагностического потенциала, послеоперационный мониторинг больных раком СОПР требует усовершенствования, что определяет актуальность, интерес и востребованность к работе.

Научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенное диссертационное исследование имеет ряд преимуществ по сравнению с аналогичными работами, изучающими развитие гнойных осложнений после химиолучевого и хирургического лечения больных раком СОПР. В представленной работе у больных раком СОПР была представлена не только структура гнойно-деструктивных осложнений, но и оценка их клинической значимости, а именно связи с прогрессированием злокачественного новообразования с изучением этиопатогенетических причин развития такой ассоциации, а также лекарственной модификации

стандартных подходов к лечению гнойно-деструктивных осложнений при лечении рака СОПР. В этом и заключается клинико-практическая значимость проведенного исследования.

На настоящий момент в онкологии отсутствует единая система комплексных мер по первичной, вторичной и третичной профилактике рака СОПР, не обобщены сведения о чувствительности, специфичности и эффективности различных диагностических программ. В диссертации Кононенко В.И. разработаны принципы третичной профилактики рака СОПР, предусматривающее использование методов раннего выявления прогрессирования онкологического заболевания после завершения первичного лечения.

Измерение содержания провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в сыворотке крови и ротовой жидкости позволило автору понять иммунологические аспекты прогрессирования рака СОПР при наличии гнойно-деструктивных осложнений хирургического лечения. Такой подход наряду с применением современных методов статистического анализа, включая ROC-анализ, обеспечил возможность разработать прогрессивную систему прогнозирования случаев повышения пролиферативного потенциала опухолевых клеток после гнойно-деструктивных осложнений комбинированного лечения и определить пороговые уровни биомаркеров для выделения групп высокого риска, что одновременно определяет и высокую практическую значимость диссертации.

Наибольший научно-практический интерес представляет раздел работы, посвященный изучению патогенетические взаимосвязи между опухолевой экспрессией гипоксия-индуцибельного фактора-1 α , его стабилизацией в цитоплазме опухолевых клеток и экспрессией факторов транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза в опухоли, концентрацией антимикробного пептида лактоферрина в ротовой жидкости больных раком слизистой оболочки полости рта. Гипоксия-индуцибельный фактор активно участвует в процессах канцерогенеза, вызывая повышенную пролиферацию

раковых клеток и метастазирование, поскольку активирует ядерные транскрипционные факторы карра-В. В литературном обзоре автор останавливался на трудах ученых, которые изучали продукцию гипоксия-индуцибельного фактора 1α при раке СОПР. Изучение HIF1 α в предшествующих трудах позволило автору предположить, что определение фактора в тканях может быть важно для прогноза развития прогрессирования рака СОПР и затем реализовать эту теоретическую сложную фундаментальную задачу.

В работе у больных раком СОПР впервые были изучены такие феномены как сопряжение экспрессии гипоксия-чувствительных, а также ядерных транскрипционных, ростовых факторов, антимикробного врожденного иммунитета, что обеспечило научную новизну исследования.

Степень завершенности исследования и качество оформления работы

Диссертационная работа Кононенко В.И. изложена на 232 страницах текста и состоит из введения; обзора литературы; главы описания материалов и методов исследования; собственных исследований с обсуждением результатов; выводов и научно-практических рекомендаций; а также из библиографии, включающей 200 источников. Работа содержит 47 рисунков и 97 таблиц.

Введение сформулировано в традиционном стиле и ясно отражает необходимость планирования и выполнения этой работы, ее целенаправленность и основные положения, выносимые на защиту, результаты исследования, их теоретическое и практическое значение.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и носит аналитический характер. Соискателя отличает умение анализировать литературные данные, обобщать их и выражать собственное отношение к тем или иным вопросам. Этика цитирования работ соблюдена, включение данных в литературный обзор обосновано, а анализ литературных данных в целом обосновывает актуальность выбранного направления исследования. Анализ литературных данных позволил автору обосновать перспективность и

значимость изучения причинно-следственных связей между гнойными осложнениями первичного лечения и прогрессирующим злокачественным заболеванием.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика клинического материала, представлены группы больных, дана их подробная характеристика, подробно описаны используемые в диссертационной работе методы исследования, адекватные поставленным задачам.

Результаты собственных исследований изложены в последующих четырех главах. Изложение полученных результатов сопровождается достаточно информативными табличными данными и их корректным графическим изображением, а также кратким и лаконичным резюме в конце, что существенно облегчает восприятие и анализ полученных соискателем данных. Особо хотелось отметить, что в главе 6, отражающей оценку эффективности модернизированной системы обследования и наблюдения за пациентами, приведены обобщенные данные по всем категориям изучаемых показателей, доказывающие информативность и клиническую значимость разработанных алгоритмов прогнозирования прогрессирования рака СОПР.

В разделе «Заключение» приведено детальное обсуждение полученных результатов в сравнении с данными других исследователей, в том числе и зарубежных. В качестве итога проведенного исследования автором предложены весьма удачные диагностические алгоритмы, которые включают обоснованные обращения стоматологов и онкологов к иммунологическим, микробиологическим, масс-спектрометрическим, молекулярным методикам обследования. Следует отметить, что разработанные алгоритмы модернизации ведения больных позволяют своевременно корректировать лечение гнойных осложнений у больных раком СОПР.

В целом, диссертационная работа Кононенко В.И. весьма перспективна по своей актуальности и научной значимости. Автор свободно владеет непростым теоретическим и инструментальным багажом современной

диагностики, иммунологии, микробиологии, способен грамотно формировать научные положения и обобщающие выводы. Выполненный комплекс исследований вносит существенный вклад в решении вопросов модернизации ведения больных раком СОПР, а результаты исследования при этом открывают новые возможности в диагностике, лечении и прогнозе такой сложной клинической ситуации как гнойно-деструктивные осложнения при лечении рака СОПР.

Выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы и логично вытекают из поставленных задач и полученных в работе результатов.

Диссертация хорошо оформлена, изложена доступным языком. Существенных замечаний к представленной работе нет.

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

Автор использовал современные клинические, биохимические, иммунологические, микробиологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке, тщательно проанализированы и обобщены. Статистическая обработка результатов автоматизирована, проведена с помощью адекватных профессиональных программ, грамотна. Предложенные автором выводы строго аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам работы. Данная работа оформлена согласно требованиям ВАК. В ходе проведенного исследования автором проанализирован большой по объему клинический материал, позволяющий обосновать выдвинутые в работе научные положения и выводы.

Работа Кононенко Владимира Ивановича является самостоятельным исследованием, основанным на значительном фактическом материале. Заключение и выводы автора являются правомерными и логически следуют из результатов исследования.

Полнота публикаций по результатам диссертационного исследования

По материалам диссертации опубликованы 34 научные работы в отечественной печати, в том числе 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, что свидетельствует об активной публикационной активности автора.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре стоматологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ, а также используются в лечебной деятельности ведущих онкологических и стоматологических стационаров города Ростова-на-Дону и Ростовской области, что подчеркивает высокую практическую значимость диссертационного исследования

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с ГОСТом и существующими требованиями. Замечаний по автореферату нет.

Основные замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний на представленную работу нет. Пожелания, которые бы повысили качество работы следующие. Имеется ряд опечаток и стилистических неточностей, которые сообщены автору. В работе многократно подчеркивается способность лактоферрина стабилизировать гипоксия-индуцибельный фактор 1α , а через него регулировать транскрипционные процессы, но не вскрыт механизм этого явления. Хотелось бы получить от автора уже в дискуссии сведения по этому вопросу. В дизайне диссертации выделена перспективная группа, где были реализованы разработанные алгоритмы и прослежена эффективность в сравнительном аспекте со стандартными подходами к лечению. Однако, не

отражены отдаленные результаты модификации прогноза для больных. Такой подход сформировал бы полную завершенность работы.

Кроме того, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Существует ли норма для лактоферрина в ротовой жидкости? Если это динамическая константа биологических сред, насколько информативно ее включать в алгоритм?

2. В своем исследовании вы определяли количество неспорообразующих анаэробных грамотрицательных бактерий в зубном налете. Насколько важно было изучать данный спектр бактерий в вашем исследовании?

Поставленные вопросы к диссертанту не снижают научно-практической значимости работы. Ответы на них могут быть получены в процессе дискуссии.

Заключение

Диссертационная работа Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», посвящена решению актуальной задачи стоматологии и онкологии – проблеме раннего выявления прогрессирования онкологического заболевания после завершения первичного лечения. Диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на высоком научном и теоретическом уровне изучен спектр диагностических, прогностических и лечебных аспектов в отношении больных раком СОПР, работа имеет важное научное и прикладное значение для стоматологии и онкологии.

По своей форме, методам исследования, научному содержанию диссертация Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения ВАК Минобрнауки РФ «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ (№ 842 от 24.09. 2013 г.),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент
 Доктор медицинских наук, профессор,
 заведующий отделением опухолей
 черепно-челюстно-лицевой области
 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
 Минздрава России

Азизян Р. И.

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24.
 Тел.: +7 (925) 740-27-29
 E-mail: rubenazizian@gmail.com

Подпись д.м.н., профессора Азизяна Р.И. «удостоверяю»

Ученый секретарь
 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
 Минздрава России
 К.М.Н.



Кубасова И. Ю.

« 28 » октября 2017 г.

Председателю диссертационного
совета Д 208.008.03 на базе ГБОУ
ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
профессору А.Г. Бебуришвили

Глубокоуважаемый Андрей Георгиевич!

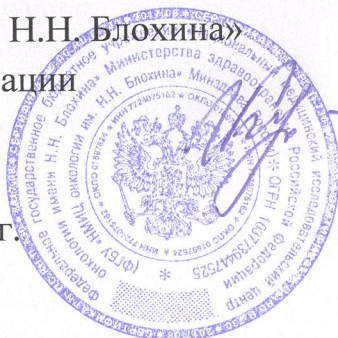
Подтверждаю своё согласие быть официальным оппонентом диссертационной работы Кононенко Владимира Ивановича «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология (медицинские науки) и 14.01.12 – онкология (медицинские науки)

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку. О месте и дате защиты информирован.

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением опухолей
черепно-челюстно-лицевой области
отдела опухолей головы и шеи
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава Российской Федерации
Азизян Рубен Ильич

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора Азизяна Р.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава Российской Федерации
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

« 21 » сентября 2017 г.

27.06.2017г

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

Доктор медицинских наук, профессор Азизян Рубен Ильич назначен официальным оппонентом по докторской диссертации Кононенко Владимира Ивановича «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 (медицинские науки) и 14.01.12 – онкология (медицинские науки) в диссертационный совет Д 208.008.03, действующий на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (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 сокращенное название организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Российской Федерации
Местонахождение	РФ, г. Москва
Почтовый адрес	115478, г. Москва, Каширское шоссе 24
Телефон	7 (499) 324-19-40
Адрес электронной почты	e-mail: headnecksurgery@ronc.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	http://www.ronc.ru/
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Азизян Рубен Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением опухолей черепно-челюстно-лицевой области отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Российской Федерации
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой	1. Чойнзонов Е.Л., Подвязников С.О., Минкин А.У., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д., Бржезовский В.Ж., Алиева С.Б. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки //

диссертационной работы

Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 83-87.

2. Результаты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки
Задеренко И.А., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И., Алиева С.Б.

Российский онкологический журнал. 2014. Т. 19. № 1. С. 20-25.

3. 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 головы и шеи. 2014. № 1. С. 24-29.

4. Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение // Клиницист. 2013. № 1. С. 48-55.

5. Задеренко И.А., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И., Алиева С.Б. Сравнительная оценка эффективности лечения и факторов прогноза при раннем и позднем рецидиве у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Терапевт. 2013. № 7. С. 58-64.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Российской Федерации подтверждает, что соискатель Кононенко Владимир Иванович не является его сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе вышеупомянутой организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава Российской Федерации

Кандидат медицинских наук



- Кубасова И.Ю.

27.06.2017