

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, Семина Дмитрия Юрьевича 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 Д208.008.03 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

Диссертация Кононенко В.И. выполнена в рамках актуальной проблемы, связанной с особенностями клинического течения рака слизистой оболочки полости рта при развитии гнойных осложнений после комбинированного химиолучевого и хирургического лечения. Основанием для проведения работы в данном направлении явилось то обстоятельство, что в более ранних клинических научных исследованиях проблемы гнойных осложнений изучались без акцента на оценку сопряжения с прогрессией злокачественного онкологического заболевания. Между тем, возникает необходимость выявления этиопатогенетической взаимосвязи между прогрессированием рака слизистой оболочки полости рта, гнойными осложнениями специфического комбинированного лечения и исходными особенностями микробиоты полости рта, врожденными местными иммунными механизмами.

В этой связи разработка объективного метода определения злокачественного потенциала рака слизистой оболочки полости рта и риска развития гнойных осложнений после комплексного лечения заболевания с помощью молекулярных, иммунологических и иммуногистохимических маркеров является актуальной.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Новизна диссертационного исследования Кононенко В.И. определяется тем, что впервые в ходе протеомного анализа ротовой жидкости у больных раком слизистой оболочки полости рта были определены белки молекулярного профиля, ассоциированные с развитием гнойных осложнений после комбинированного лечения, что расширило диагностический потенциал масс-спектрометрического исследования смешанной слюны. В работе у больных раком слизистой оболочки полости рта были установлены новые закономерности между активностью антимикробных защитных факторов полости рта, экспрессией гипоксия-чувствительных транскрипционных факторов и ядерных транскрипционных факторов каппа-В, апоптическим местным потенциалом и интенсивностью неоангиогенеза при развитии гнойных осложнений комбинированного лечения. В исследовании патогенетически было обосновано применение оптимальных сочетаний диагностических тестов для раннего прогнозирования рецидивов и метастазов рака слизистой оболочки полости рта на фоне гнойных осложнений после комбинированного лечения. Следует подчеркнуть разработанную автором новую научную концепцию, заключающуюся в том, что низкая стабилизация гипоксией индуцированного фактора-1 α , сопровождающаяся транслокацией этого фактора в ядро из цитоплазмы и последующей активацией транскрипционных ядерных факторов, зависит от концентрации лактоферрина в ротовой жидкости. Это позволило автору разработать лечебные способы стабилизации гипоксией индуцированного фактора-1 α в клетках опухоли путем системного и местного применения препарата на основе лактоферрина.

В аспекте научно-практической значимости работы следует отметить разработанные Кононенко В.И. новые подходы к профилактике осложнений, развившихся после комбинированного лечения рака слизистой оболочки полости рта. В частности, автором разработана комбинация иммуногистохимических и иммунологических тестов как системы контроля риска гнойных осложнений, а также прогрессирования опухоли; модифицирована система мониторинга за

состоянием больных в послеоперационном периоде.

На основании результатов проведенного исследования автором подготовлены рекомендации:

– по алгоритму дополнительного обследования больных раком слизистой оболочки полости рта для раннего прогнозирования гнойных осложнений комбинированного лечения и прогрессирования заболевания путем определения содержания в ротовой жидкости антимикробного белка лактоферрина и провоспалительного цитокина ИЛ-8, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), проведения качественно-количественного анализа спектра бактерий в зубном налете, оценки содержания в супернатанте биоптата опухоли гипоксией индуцированного фактора-1 α (HIF-1 α), транскрипционного ядерного фактора каппа-би (NF-kBp65), определении выраженности опухолевой экспрессии гипоксией индуцированного фактора-1 α и маркеров апоптоза.

– рекомендации к лечению гнойных осложнений путем применения препарата на основе активации врожденных антимикробных механизмов и стабилизации транскрипционной активности гипоксией индуцированного фактора-1 α .

При отсутствии в целом принципиальных замечаний по диссертации, хотелось бы пожелать диссертанту объединить алгоритмы по прогнозированию риска гнойно-деструктивных осложнений комбинированного лечения и рецидивирования опухолевого процесса в единую систему. Это лучше бы структурировало работу. Кроме того, было бы целесообразно включить в алгоритм по оценке риска прогрессирования опухолевого процесса результаты определения гипоксией индуцированного фактора 1 α в сыворотке крови. Сравнительная оценка тканевой экспрессии гипоксией индуцированного фактора 1 α в слизистой оболочке полости рта у пациентов и здоровых доноров могла бы дополнительно продемонстрировать значимость этого показателя для прогноза заболевания. Уровень антимикробного белка лактоферрина определяли у пациентов клинических групп только в ротовой жидкости. Может, дополнительно, нужно было продублировать исследования в крови, поскольку в исследовании был

предложен системный внутривенный способ введения лактоферина. Вопросы к диссертанту носят уточняющий характер и не снижают научной ценности, новизны и практической значимости диссертационной работы.

Диссертационная работа В.И.Кононенко весьма перспективна по своей актуальности и научной значимости. Автор свободно владеет непростыми теоретическими и инструментальными методами современной стоматологии, онкологии, иммунологии, способен грамотно формировать научные положения и обобщающие выводы. Выполненный комплекс исследований открывает новые возможности в диагностике и прогнозе осложнений лечения злокачественных образований полости рта. Наиболее перспективными и актуальными являются результаты, характеризующие факторы раннего прогнозирования рецидивов и метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта. Таким образом, в работе получены сведения с важной теоретической и практической значимостью для стоматологии и онкологии.

СТЕПЕНЬ ЗАВЕРШЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ И КАЧЕСТВО ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и включает в себя введение, обзор литературы, описание материала, методов и результатов собственного исследования, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Материал диссертационной работы изложен ясно и доступно. Обзор литературы позволяет составить представление о проблеме и понять её глубину и значимость. Материал исследования подкреплён многочисленными таблицами и рисунками, алгоритмами и схемами, наглядно демонстрирующими результаты. Список цитируемой литературы содержит 63 ссылки на отечественных авторов и 137 на зарубежных. Диссертация представляет собой завершённую, качественно представленную научно-исследовательскую работу. Комплекс проведённых исследований позволил автору справедливо полагать, что полученные данные могут быть использованы для оптимизации оказания стоматологической и онкологической помощи больным раком слизистой оболочки полости рта.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Автором использованы современные клинические, иммуногистохимические, биохимические и иммунологические методы исследования, с успехом апробированные на практике. Все полученные результаты подвергнуты анализу с применением современных компьютерных программ для описательной и многомерной статистической обработки. Предложенные автором выводы аргументированы. Каждый вывод обоснован, логично вытекает из содержания работы, соответствует поставленной задаче диссертации. Основные положения полностью раскрывают цель диссертационного исследования. Данная работа оформлена согласно требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям. Работа Кононенко В.И. является самостоятельным исследованием, основанным на значительном фактическом материале. Заключение и выводы автора являются правомерными и логически следуют из результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования имеют несомненное практическое значение для медицины, могут быть использованы в практической работе врачей-стоматологов и онкологов, а также для повышения врачебной квалификации этих специалистов.

Основные положения диссертационной работы доложены на всероссийских научно-практических конференциях, международных научных конференциях, международном конгрессе, ежегодных совещаниях Американского общества клинической онкологии ASCO, съезде онкологов стран СНГ и Евразии, международном онкологическом форуме. Работа апробирована на заседании Ученого Совета Ростовского научно-исследовательского онкологического института, заседании кафедры стоматологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

ПОЛНОТА ПУБЛИКАЦИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения диссертации отражены в автореферате и представлены в 34 научных работах, 16 из которых в изданиях, включенных в перечень журналов,

рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских диссертаций.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Полученные результаты исследования внедрены в клинико-диагностическую практику следующих лечебных учреждений: отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения России, отделение челюстно-лицевой хирургии МБУЗ «Городская больница №20 г. Ростова-на-Дону», ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника». Материалы диссертации внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНОМУ СОДЕРЖАНИЮ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат написан на 39 страницах машинописного текста, полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и существующими рекомендациями. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствует специальностям 14.01.14 - стоматология и 14.01.12 – онкология, является завершенным квалифицированным научным исследованием, выполненным лично автором. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной задачи стоматологии и онкологии по повышению эффективности лечения больных раком слизистой оболочки полости рта, что имеет существенное значение для теории и практики в стоматологии и онкологии.

Учитывая практическую значимость полученных результатов и вытекающих из них положений, диссертационная работа В.И. Кононенко полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842, в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 - стоматология и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

врач-онколог отделения радиохирургического лечения
закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального
государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10,

тел.: (484) 399-32-41, siomin@mrrc.obninsk.ru).

доктор медицинских наук,

«27» 09 2017 г.

Семин Дмитрий Юрьевич

Подпись официального оппонента д.м.н. Д.Ю. Семина

ЗАВЕРЯЮ

И.о. ученого секретаря МРНЦ им. А.Ф. Цыба –

филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

к.б.н.



Н.Г. Селева

«27» сентября 2017 г.

09.10.2017г.

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,
врач-онколог отделения
радиохирургического лечения
закрытыми радионуклидами
МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России


Семина Дмитрий Юрьевич

Подпись руки доктора медицинских наук Семина Д.Ю. заверяю:

И.о. ученого секретаря
МРНЦ им. А.Ф. Цыба
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
к.б.н.





Селева Наталья Георгиевна

« 27 »  2017 г.

27.06.2017

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

Доктор медицинских наук Семин Дмитрий Юрьевич 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 | Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России |
| Местонахождение | РФ, г. Обнинск |
| Почтовый адрес | 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10 |
| Телефон | 8 (495) 150-11-22 |
| Адрес электронной почты | e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru |
| Адрес официального сайта в сети интернет | http://mrrc-obninsk.ru |
| Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв | Семин Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, врач-онколог отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России |

Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы

1. Семин Д.Ю., Мардынский Ю.С., Медведев В.С., Исаев П.А., Дербугов Д.Н., Полькин В.В., Раджапова М.У., Васильков С.В. Прогностическое значение концентрации гемоглобина при химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком органов орофарингеальной области // Вопросы онкологии. 2015. № 1. С. 125-129. 0

2. Раджапова М.У., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Семин Д.Ю. Ускоренное гиперфракционирование дневной дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки и полости рта // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 4. С. 19-26.

3. Семин Д.Ю., Мардынский Ю.С., Медведев В.С., Гулидов И.А., Исаев П.А., Дербугов Д.Н., Полькин В.В., Раджапова М.У., Васильков С.В. Непосредственные и отдаленные результаты одновременной химиолучевой терапии в режимах нетрадиционного фракционирования при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 725-730.

4. Полькин В.В., Спиченкова И.С., Каплан М.А., Медведев В.С., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В., Шубина А.М., Горанская Е.В., Семин Д.Ю., Раджапова М.У. Фотодинамическая терапия в лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и нижней губы // Biomedical Photonics. 2013. № 1. С. 11-19.

5. Раджапова М.У., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Семин Д.Ю., Медведев В.С., Иванова И.Н. Сравнительная оценка разнофракционной химиолучевой и лучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки по критерию

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | "эффективность-токсичность" //Российский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 4-7. |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения 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.

И.о. ученого секретаря
 МРНЦ им. А.Ф. Цыба
 филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
 Минздрава России
 к.б.н.



Селева

Селева Н.Г.

24.06.2012