

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Слетова Александра Анатольевича 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.**

Рак слизистой оболочки полости рта относится к 10 самым распространенным злокачественным опухолям, несмотря на очевидные преимущества при визуальной диагностике. Ежегодно в мире регистрируются около 263 000 новых случаев рака слизистой оболочки полости рта и 127 000 человек умирают от этого заболевания. Рак слизистой оболочки полости рта в 50% после постановки диагноза протекает с частым метастазированием по лимфатическим путям, что коррелирует с плохим прогнозом и низкой выживаемостью. 5-летняя выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта составляет 50%.

В существующих системах прогнозирования риска злокачественной трансформации, инвазии и метастазирования рака слизистой оболочки полости рта отсутствуют сведения о диагностической значимости кислород-зависимых факторов. Между тем, опухоли данной локализации зачастую характеризуются быстрым и неограниченным ростом, что ведет к формированию тканевой гипоксии. Вследствие чего активируется гипоксия-зависимый фактор транскрипции, и стимуляции гена синтеза фактора роста

эндотелия сосудов, что сопровождается усилением ангиогенеза и адаптацией тканей к гипоксии. Экспериментальными исследованиями Kang F.W. с соавторами в 2013 г. установлена связь между секрецией гипоксия-зависимого фактора транскрипции, ростовых факторов и возможностью прогнозирования плоскоклеточной карциномы языка. Пациенты с отсутствием или слабой экспрессией гипоксия-зависимого фактора имели более высокие показатели выживаемости, от пациентов с умеренной или высокой экспрессией данного фактора. Клинические исследования в этом направлении отсутствуют.

В тоже время доступна информация о связи антимикробных защитных пептидов биологических сред полости рта с активностью гипоксия-зависимых факторов транскрипции, что возможно определяет патогенетическое сопряжение системы антимикробного контроля с манифестацией бактериальной инфекции после химиолучевого или хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта и прогрессированием опухолевого заболевания. В связи с необходимостью улучшения результатов лечения больных раком слизистой оболочки полости рта, очевидна актуальность разработки способов раннего прогнозирования заболевания. Кроме того необходим контроль гипоксия-зависимой пролиферации и ангиогенеза в опухоли и его патогенетические взаимосвязи с развивающимися гнойными осложнениями на фоне проводимого комбинированного лечения являются социально значимыми и актуальными.

В работе впервые доказан факт прямой зависимости пролиферативного потенциала опухолевых клеток, активности неоангиогенеза, апоптоза, прогрессии опухоли от активности гипоксия-зависимого фактора транскрипции, что обосновывает необходимость его стабилизации у пациентов с раком слизистой оболочки дна полости рта. В работе представлены данные свидетельствующие о клинической пользе применения антимикробных защитных белков для стабилизации гипоксия-зависимых факторов, регуляции пролиферативного и метастатического

потенциала опухолевых клеток, неоангиогенеза, апоптоза. Диссертантом раскрыты факторы риска, влияющие на развитие гнойных осложнений при проведении химиолучевой терапии и хирургического лечения, разработаны принципы прогнозирования этих осложнений.

**Практическая значимость** исследования состоит в том, что проведена модернизация существующего комплекса профилактических мероприятий и разработана система прогнозирования рисков развития и прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта. Диссертантом предложен и усовершенствован в ходе исследования комплекс мер профилактики, направленных на снижение воспалительных осложнений при хирургическом лечении данной категории больных. Впервые предложен и внедрён алгоритма определения риска гнойных осложнений после оперативного лечения рака слизистой оболочки полости рта, что позволило своевременно определять объем лечебных мероприятий для их профилактики. Данный алгоритм уже зарекомендовал себя положительными отзывами специалистов профильных лечебных учреждений.

#### **Степень завершенности исследования и качество оформления работы**

Диссертационная работа Кононенко В.И. изложена в традиционном стиле и состоит из введения; обзора литературы; главы описания материалов и методов; результативных глав, заключительной главы с обсуждением результатов исследования; выводов и научно-практических рекомендаций, списка литературы. Работа отлично иллюстрирована 47 рисунками, содержит ёмкий табличный материал (99 таблиц), логические схемы.

Во введении обоснована актуальность выполнения работы, цель и задачи исследования изложены четко, широко представлена научная новизна работы, раскрыта ее практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, позволяют понять, насколько раскрыта цель исследования. Введение не вызывает каких-либо возражений и замечаний.

Обзор литературы изложен доходчиво, на высоком аналитическом уровне на основе изучения 213 источников с критической оценкой нераскрытых проблем. Материал обзора написан грамотным литературным языком, содержит ценную научную информацию, опирающуюся на крупные научные исследования, иллюстрирован содержательными схемами и обобщающими таблицами.

Во второй главе изложены организация, материал и методы исследования, которые проводились по специально разработанному плану и программе, предусматривающей использование современных методических подходов. В третьей главе представлены ценные эпидемиологические данные о частоте и структуре гнойных осложнений, раннем прогрессировании основного заболевания (продолженный рост опухоли, рецидивы, метастазы в региональные лимфатические узлы, отдаленные метастазы) у больных раком слизистой оболочки полости рта, в четвертой главе на фундаментальном уровне доказано влияние опухолевой экспрессии гипоксия-зависимого фактора-1 $\alpha$  на течение злокачественного заболевания, транскрипционную и апоптическую активность опухолевых клеток, неоангиогенез у больных раком слизистой оболочки полости рта, в пятой главе доказан патогенез развития гнойных осложнений комбинированного лечения больных раком слизистой оболочки полости рта за счет активации гипоксия-зависимого механизма транскрипции, и заключительная шестая глава посвящена модернизации алгоритма раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта. При обсуждении результатов исследования в заключении автор наглядно демонстрирует результаты проведенного исследования, сравнивая свои результаты со сведениями других авторов.

Работа оформлена грамотно, написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей клинической и научной подготовке автора.

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

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа, проведенных при помощи современных методов статистического анализа, с использованием критериев Манна-Уитни, Шапиро-Уилкса и Лиллиефорса, Пирсона. Важно подчеркнуть, что соискателем были оценены взаимосвязи между различными показателями с помощью корреляционно-регрессионного анализа, а для оценки значимости различных факторов в развитии прогрессирования заболевания использовался метод, основанный на теории распознавания образов с вероятностным подходом, и были применены алгоритмы, основанные на формуле Байеса и методе последовательного статистического анализа Вальда.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам (содержание иммунозащитных белков, цитокинов, факторов роста в ротовой жидкости с помощью метода ИФА; масс-спектрометрическое исследование зубного налета и ротовой жидкости; качественно-количественное определение микробов методом ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимическое исследование биоптатов опухолевой ткани). Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – аргументированными.

## **Полнота публикаций по результатам диссертационного исследования**

По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 16 – статьи в журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной комиссией.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах стоматологического и онкологического профиля Ростовского государственного медицинского университета. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в том числе отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, отделении челюстно-лицевой хирургии МБУЗ «Городская больница №20 г. Ростова-на-Дону», ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

### **Соответствие автореферата основному содержанию диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

### **Основные замечания и вопрос по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний нет. В качестве рекомендательного замечания, можно посоветовать автору следующее. В общей клинической группе присутствует 21 пациент с раком слизистой оболочки полости рта со стадией  $T_4N_{1-2}M_{0-1}$ . Затем эти пациенты выведены из основной группы и группе сравнения, что несколько нарушает логику исследования. Хотелось бы услышать объяснение диссертанта по этому вопросу.

Вопросы к диссертанту:

1. Почему в разработанные способы ранжирования риска гнойных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта после хирургического лечения не включены более доступные для определения и

понимания стоматологом маркеры воспаления, - например, С-реактивный белок, уровень фибриногена?

2. Рентабельно ли определение прогноза течения рака слизистой оболочки полости рта с включением иммунологических, иммуногистохимических, масс-спектрометрических методик? Не перегружен ли алгоритм прогноза?

Ответы на вопросы носят уточняющий характер и не снижают положительной оценки работы.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Кононенко Владимира Ивановича на тему «Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.12 – онкология является самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком современном методическом уровне по актуальной проблеме стоматологии и онкологии.

Диссертация Кононенко В.И. является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, в результате которого автором разработана новая концепция раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта, изучены патофизиологические механизмы связи между гнойными осложнениями хирургического лечения больных и развитием рецидивов и метастазов злокачественного заболевания, разработаны клинические перспективы выделения групп высокого риска по развитию гнойных послеоперационных осложнений для профилактического лечения за счет применения фармакологических методов стабилизации гипоксия-зависимого пути регуляции транскрипции, что имеет существенное значение для стоматологии и онкологии.

Учитывая научно-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.

Профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
355030, г. Ставрополь, ул. Мира 310,  
тел. (8652)350556 e-mail: postmaster@stgmu.ru

Слетов А.А.

Подпись д.м.н., профессора Слетова А.А. «удостоверяю»

Проректор по научной и инновационной работе  
ФГБОУ ВО СтГМУ  
Минздрава России  
д.м.н. профессор



Щетинин Е.В.

« 9 » 10 2017 г.

18.10.2017



## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

Доктор медицинских наук Слетов Александр Анатольевич 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>).

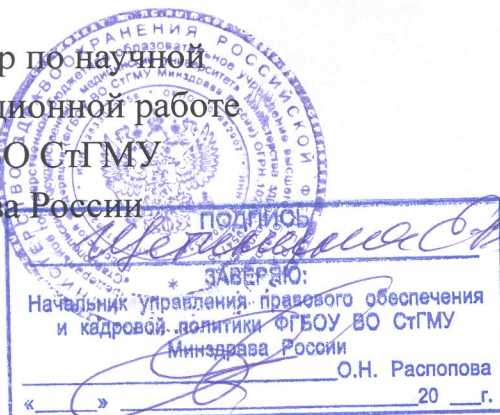
Полное и сокращенное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России
Местонахождение	РФ, г. Ставрополь
Почтовый адрес	355017, Северо-Кавказский федеральный округ, Ставропольский край, город Ставрополь, улица Мира, дом 310.
Телефон	+7 (8652) 35-49-92
Адрес электронной почты	e-mail: <a href="mailto:postmaster@stgmu.ru">postmaster@stgmu.ru</a>
Адрес официального сайта в сети интернет	<a href="http://stgmu.ru">http://stgmu.ru</a>
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Слетов Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой	1. Слетов А.А., Можейко Р.А. Особенности дифференциальной диагностики рака слизистой оболочки полости рта с использованием специфических маркеров опухолевой прогрессии // Научный альманах. 2017. № 2-3 (28). С. 389-397.

<p>диссертационной работы.</p>	<p>Слетов А.А., Можейко Р.А. Профилактика и лечение гнойных послеоперационных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта // Научный альманах. 2017. № 2-3 (28). С. 398-403.</p> <p>3. Слетов А.А., Можейко Р.А. Роль локальной и системной экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1 в развитии послеоперационных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта // Научный альманах. 2017. № 2-3 (28). С. 404-410.</p> <p>4. Слетов А.А., Елисеев В.В., Панченко Д.В., Можейко Р.А., Давыдов А.Б., Слетова А.Р. <u>Хирургическое лечение опухолей краниовертебральной локализации</u> // <u>Современные проблемы науки и образования.</u> - 2015.- № 3. - С. 231.</p> <p>5. Слетов А.А., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., Матвеев С.В., Вирабян В.А., Панченко Д.В. Мониторинг локальных адаптационных реакций при лечении пациентов с дефектами краниофациальной локализации съёмными протезами // <u>Современные проблемы науки и образования.</u> - 2015. - № 3. - С. 231.</p> <p>6. Слетов А.А., Сирак С.В., Давыдов А.Б., Елизаров А.В., Мебония Т.Т., Арутюнов А.В. <u>Удаление объемных новообразований нижней челюсти внутриротовым способом</u> // <u>Стоматология для всех.</u> - 2014. - № 1. - С. 38-42.</p>
--------------------------------	---

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России 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.

Проректор по научной  
и инновационной работе  
ФГБОУ ВО СтГМУ  
Минздрава России

д.м.н.



Щетинин Е.В.

25.06.2017.