

ОТЗЫВ

официального оппонента

д.м.н., профессора Беленовой Ирины Александровны

на диссертацию Аракелян Кристины Араевны

по теме: «Прогнозирование возникновения и профилактика орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на этапе химиолучевой терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Рак слизистой оболочки рта составляет более 40% от общей заболеваемости рака в данной области и у большинства пациентов выявляется на поздних стадиях, что затрудняет лечение и усугубляет ятрогенные негативные сопутствующие процессы.

При этом заболеваемость и смертность людей в России и в мире от рака слизистой оболочки рта характеризуется устойчивой тенденцией к росту. Так, международное агентство по изучению рака представило неутешительный прогноз, что в течение жизни онкологическое заболевание будет диагностировано у каждого пятого жителя планеты; каждый восьмой мужчина и каждая одиннадцатая женщина умрут от злокачественного новообразования.

Химиотерапия в различных вариациях, таргетная терапия, иммунотерапия, наряду с хирургией и лучевой терапией являются ключевыми, но небезопасными компонентами лечения. Комплексная терапия с одной стороны, дает возможность всестороннего воздействия на опухоль, но и приумножает (усугубляет) побочные эффекты, особенно непосредственно в локусе терапевтического воздействия. Расположенные удаленно от опухолевого процесса органы и ткани при локальной терапии более защищены от прямого действия химических и физических факторов лечения, а прилежащие клетки и ткани «страдают» всегда. Это приводит к

повреждению эпителия слизистой оболочки рта с образованием обширных изъязвлений и сопутствующих диссеминированных инфекционных поражений вследствие нарушения естественной барьерной функции.

Исходя из вышеизложенного, считаю диссертационное исследование Аракелян К.А., посвященное задаче разработки новых методов профилактики, лечения и оценки прогноза развития орального мукозита у пациентов онкологического профиля с локализацией процесса в области головы и шеи востребованным и актуальным.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Впервые, основываясь на комплексной работе с пациентами, данных психологического клинического тестирования, экспериментальных, гистологических и молекулярных иммунологических лабораторных исследований, проанализированы изменения в ткани эпителия слизистой оболочки рта, свойств ротовой жидкости и клиническое состояние репарации слизистой оболочки при оральном ятрогенном мукозите.

Впервые определена степень тяжести орального мукозита у пациентов при раке слизистой рта в Республике Крым с учетом их психологического статуса.

Впервые отмечено, что в процессе химиолучевого лечения у пациентов при раке СОР происходят статистически достоверные изменения цитокинового профиля ротовой жидкости.

Впервые выявлены изменения кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости у пациентов с мукозитом на фоне химиолучевого воздействия.

Впервые установлен характер морфологических изменений, развивающихся в СОР, в условиях экспериментального мукозита с использованием химиолучевой терапии. Определен эффект патогенетической терапии ятрогенного орального мукозита в эксперименте *in vivo*.

Впервые на основании результатов клинико-лабораторных и экспериментальных исследований предложен патогенетический лечебно-профилактический комплекс для мукозита СОР у пациентов при раке слизистой рта и обоснована его эффективность.

Выявленные закономерности отличаются новизной, что подтверждено публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, отражающих основные результаты диссертации, научные положения и выводы. Из них: 2 статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах; 6 статей в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 1 в базе РИНЦ и 6 публикаций в сборниках материалов тематических конференций.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Аракелян К.А., основаны на достаточном количестве классических и дополнительных современных клинических и экспериментальных исследований с использованием идентичной клинической модели развития мукозита при комбинации облучения и цитостатической химиотерапии у животных. Исследование базируется на достаточном количестве методов исследования, среди которых как структурные, так и функциональные, молекулярные, актуальные подходы к оценке изменений слизистой оболочки рта у лабораторных животных. Количественные данные проанализированы с применением методов биостатистической обработки. Достоверность полученных в работе данных обеспечена анализом представленных в работе материалов, научных публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме, в области стоматологии, патологической и молекулярной физиологии и морфологии человека и животных. В методологии работы хотелось бы

отметить верный подход в применении клинико-экспериментального дизайна исследования. При этом связкой между экспериментом и клиникой является полная идентичность модели мукозита и исследуемый эффективный предлагаемый для патогенетической терапии препарат цианид Лаэтрил. Это позволило на достоверной модели выявить и продемонстрировать структурные и молекулярные перестройки ткани эпителия, что в свою очередь подтвердило рабочую гипотезу автора и позволило ему решить практическую задачу своей клинической деятельности. Считаю патогенетические экспериментальные исследования в таком прикладном аспекте наиболее ценными для службы практической медицины и не менее важными для фундаментальной науки. И полагаю, что такой подход автора работы заслуживает положительной оценки.

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария и научного центра ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», предназначенного для работы с лабораторными грызунами на достаточном количестве животных с использованием комплекса удачно подобранных методов научного исследования, являющихся классическими для избранного направления работы.

Для выполнения клинической части работы автор обладает ключевыми компетенциями и опытом практической деятельности в клинике стоматологии, постоянно повышает квалификацию. Морфологические и лабораторные исследования выполнены в Гистологической лаборатории и Лаборатории молекулярной биологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», имеющих разрешение для данного вида медицинских исследований и при участии специалистов, имеющих квалификацию и опыт для таких исследований биоматериала пациентов.

Полученные автором результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и полностью обосновывают положения, выносимых на защиту. Выводы логически связаны с полученными результатами и

соответствуют им. Практические рекомендации и внедрение результатов в практику открывают перспективы их применения.

Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная работа сформирована классически, имеет достаточный объем (142 страницы текста), содержание ее включает такие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных результатов исследований, заключение, где приведен анализ и обобщение результатов работы, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 132 наименования источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 55 рисунками (графиками, диаграммами, блок-схемами, фотографиями и микрофотографиями).

Во введении подчеркнута и обоснована актуальность работы автора, есть ключевые общепринятые данные об исследовании, его результатах, их достаточно широкой апробации на профильных форумах в данном разделе науки и публикации в профильных изданиях, описан вклад автора в работу. Данная часть диссертации обосновывает авторские подходы и ценность ее выполнения для здоровьесбережения и практической медицины.

В первой главе автор аналитически освещает литературные данные в тех областях, которые в последующем подробно изучает: поражение слизистой оболочки рта на фоне химиолучевой терапии злокачественных новообразований; клиническую классификацию, подходы к профилактике и лечению орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта, физико-химические и биологические характеристики ротовой жидкости у такой группы пациентов. С использованием цитирований и анализа множества источников мировой и отечественной литературы, рассмотрены фундаментальные аспекты изучаемой темы. Описан базовый лечебный подход и выделены объективные сложности в работе с пациентами вследствие неэффективности мероприятий терапии и профилактики, описаны

направления для решений данной проблемы в мировой литературе. Приведено много ссылок на научные школы. Проанализирован большой спектр практических диагностических предложений в направлении темы работы.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, где логично обосновано применение методик и подчеркнута связь-преемственность между клинической и экспериментальной частями. Указаны основные этапы экспериментального раздела работы с подробным описанием методик, оборудования, протоколов молекулярной диагностики в части иммуноморфологических и иммуноферментных исследований. Приведены фотографии с пошаговым кратким описанием методик. Представлен комплекс методов математической обработки полученных результатов.

В третьей главе автор анализирует состояние пациентов, проводя интересную и явную параллель между психологическим и соматическим статусом больных раком слизистой оболочки рта. Не менее важен подраздел, описывающий свойства слюны и клинический статус ротовой полости на фоне агрессивной терапии рака.

В экспериментальной четвертой главе, автор, подтверждая свою рабочую гипотезу, обосновывает адекватность применения модели, визуально и математически обоснованно демонстрирует интересные данные эффективности Лаэтрила для лечения эрозий, язв при оральном мукозите у лабораторных животных. Это позволяет спрогнозировать и обосновать разработанный способ профилактики и лечения у пациентов. В конце данного экспериментального раздела автор делает выводы и переходит к работе в клинике.

В главе номер пять приведены сведения высокой эффективности предложенного метода у пациентов с развившимся оральным мукозитом в процессе лечения. При этом опорными являются неинвазивные нетравматичные доступные методы контроля.

В шестой главе полученные результаты обобщены, представлены в виде логически связанной цепи событий и фактов. В заключении автор кратко сопоставляет полученные результаты с данными литературы, анализирует исследования, обосновывает выводы.

Диссертация заканчивается шестью выводами, основанными на фактических данных, полученных автором. Выводы показывают достижение цели работы и решение ее задач, содержат цифровые данные, что не отягощает их восприятие, а напротив, добавляет показательности и убедительности тех положений, которые постулирует автор.

Работа написана научным языком, логично и последовательно. Цифровой материал представлен наглядно преимущественно в виде системно и удобно оформленных таблиц. От литературного обзора до последней главы результатов работы – разделы хорошо иллюстрированы, рисунки связаны с текстом, облегчают его восприятие, микрофотографии прекрасно поясняются описанием и указателями выявленных изменений, представлены в сравнении между группами и сроками эксперимента.

Результаты исследования кратко и емко изложены в автореферате, в традиционном стиле, он отражает содержание, основные положения и выводы работы. Диссертация хорошо оформлена, что значительно облегчает восприятие, текст работы краткий, уместны ссылки на результаты других исследовательских групп в первой и шестой главах.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Разработан комплекс методов повышения эффективности прогноза и профилактики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения. На основании экспериментального и клинического исследования удалось применить широкий комплекс методик для обоснования авторской гипотезы и предложения в практику нового метода профилактики и препарата для

терапии мукозита. Полученные результаты внедрены в клиническую практику и образовательные программы.

Отдельные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в образовательные программы и используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов и врачей кафедры стоматологии ФПМК ВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» и кафедры стоматологии ФИПО ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Результаты клинической части исследования используются в работе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Стоматологический центр», ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1 г. Донецка» и ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка».

При общей положительной оценке диссертационной работы следует указать, что встречаются некоторые стилистические и пунктуационные погрешности, которые не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

При прочтении диссертации к автору появились вопросы:

1. Считаете ли вы целесообразным рекомендовать Лаэтрил к широкому клиническому применению (помимо указанных вами внедрений в медицинские профильные организации Крымского региона). Существуют ли противопоказания к назначению Лаэтрила, если да, то какие?
2. Проводили ли Вы медикаментозную коррекцию выявленной степени психоэмоционального напряжения?

**Заключение о соответствии диссертации требованиям,
установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Аракелян Кристины Араевны на тему «Прогнозирование возникновения и профилактика орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на этапе химиолучевой терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная научно-практической задачи – разработан комплекс методов повышения эффективности прогноза и профилактики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения.

Заключение

Диссертация Аракелян Кристины Араевны на тему «Прогнозирование возникновения и профилактика орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на этапе химиолучевой терапии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи оценки прогноза, лечения и профилактики развития орального мукозита.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Аракелян Кристины Араевны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Аракелян Кристина Араевна

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

 И. А. Беленова

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой подготовки кадров
высшей квалификации в стоматологии
Беленовой Ирины Александровны, заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России
«07» июля 2023 г



 С.И. Скорин

Кафедра подготовки кадров высшей квалификации в стоматологии,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»)

Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Телефон: +7(473) 259-89-90

E-mail: mail@vrngmu.ru

Официальный сайт <https://vrngmu.ru/>

07.07.2023 г.