

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Успенской Ольги Александровны о научной и практической значимости диссертации Аракелян Кристины Араевны на тему: «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

Диссертационная работа К.А. Аракелян «Прогнозирование возникновения и профилактика орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на этапе химиолучевой терапии» является актуальной для науки и практики в связи с недостаточной изученностью патогенетических лечебных и профилактических подходов к данной патологии, с учетом ряда психологических особенностей пациентов и молекулярно-биологических процессов, происходящих в тканях слизистой оболочки рта. Поэтому вопросы изыскания новых алгоритмов и схем лечения, учитывающих этиологические и патогенетические факторы в развитии данного заболевания и позволяющие повысить качество лечения и качество жизни пациентов с оральным мукозитом, являются актуальными.

Наряду с этим, высокая распространенность рака полости рта, частота ятрогенного поражения слизистой оболочки, находящейся в фокусе комплексной терапии, и ее существенная роль в поддержании качества жизни пациента, делают разработку патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий по коррекции мукозита как неизбежного осложнения терапии рака слизистой оболочки рта чрезвычайно актуальной.

Именно этому и посвящена данная работа, направленная на разработку и

усовершенствование диагностического и лечебно-гигиенического алгоритма лечения орального мукозита слизистой оболочки рта.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Впервые установлено, что при раке слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения у 100 % пациентов диагностирован мукозит, установлена взаимосвязь выраженности проявлений от стоматологического статуса и гигиены рта.

Впервые выявлена взаимосвязь выраженности воспаления и психоэмоционального реагирования на болезнь: наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с реакцией тревожной направленности, реакция средней интенсивности характерна для больных с анозогнозической реакцией и минимальная воспалительная реакция характерна для пациентов с гармоничной реакцией.

Впервые определена концентрация провоспалительного ИЛ-1 и противовоспалительного ИЛ-10 в ротовой жидкости пациентов до и после назначения Лаэтрила. Выявлена значительная индивидуальная разница в чувствительности, как к лучевой, так и к местной терапии с точки зрения оценки цитокинового профиля слюны.

Впервые установлено, что у пациентов с оральным мукозитом при раке слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения, применение Лаэтрила компенсирует сдвиг кислотно-щелочного баланса в кислую сторону, нормализует объем, скорость саливации и вязкость ротовой жидкости, минимизируя связанное с этим снижение качества жизни.

Автором впервые в эксперименте установлено, что в результате облучения слизистая оболочка щеки крыс характеризуется дистрофическими процессами вследствие нарастающей тканевой гипоксии и индукции FAS-зависимого апоптоза, что лежит в основе эрозирования. Метод коррекции

мукозита цианидом Лаэтрилом является эффективным, что подтверждается морфологическими данными.

Впервые применение разработанного комплекса (использование Лаэтрила) в процессе клинических испытаний позволило достичь выраженного лечебно-профилактического эффекта отличающегося практически на 30% между группами сравнения классического и авторского подходов.

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

Сформулированные в работе научные положения, выводы и клинические рекомендации обоснованы достаточным количеством клинического, экспериментального, морфологического и лабораторного материала. Применяемые в ходе исследования клинические, экспериментальные и лабораторные методы исследования, а также статистическая обработка данных современны и соответствуют поставленным целям и задачам.

Клинические, лабораторные, морфологические исследования, экспериментальные модели выполнены соискателем в полном объеме и позволяют провести достоверный анализ полученных результатов. Клиническое исследование выполнено на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова», г. Симферополь. Под наблюдением находилось 89 пациентов с диагнозом рак II и III стадии, которые получали химиолучевую терапию на область головы и шеи. Экспериментальные исследования проведены на 40 половозрелых самцах лабораторных белых крыс линии Wistar, составивших однородную группу.

Использованный комплекс методов и оптимальная выборка позволяют судить об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Использование оборудования и опыта сотрудников центра коллективного пользования на базе лицензированной Центральной научной лаборатории для

выполнения морфологической и молекулярно-биологической части работы является оптимальным с методологической точки зрения.

Обоснованность исследований подтверждена и тем, что автор имеет 15 печатных работ, из них 6 - в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК министерства высшего образования и науки Российской Федерации, 2 – в международных наукометрических базах, также в пользу автора свидетельствует широкое представление результатов на профильных научных форумах и конференциях.

Таким образом, полагаю, что достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов не вызывают сомнений.

Оценка практической значимости полученных результатов.

Практическая значимость работы также очевидна. Автором впервые по результатам клинико-лабораторного исследования пациентов установлены изменения местного иммунного статуса и физиологических свойств стимулированного слюноотделения, которые приводят к снижению защиты слизистой оболочки рта и возникновению орального мукозита, степень тяжести которого возможно прогнозировать с помощью психодиагностики. Для оказания стоматологической помощи данной категории больных разработан лечебно-профилактический комплекс.

Рекомендованный способ коррекции местного иммунного статуса и физических свойств ротовой жидкости у пациентов с оральным мукозитом на фоне рака слизистой оболочки рта, оказывает выраженный лечебный эффект, позволяет предупредить возникновение рецидивов при проведении курсов лучевой и химиотерапии, представляет теоретический и практический интерес и перспективен для применения в стоматологии.

Диссертация является частью плановой темы кафедры стоматологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» «Современные тенденции в профилактике,

диагностике и коррекции стоматологических заболеваний» (№ государственной регистрации АААА-А20-120061990017-6) и поддержана программой развития университета.

Отдельные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в образовательные программы и используются в учебном процессе ординаторов, аспирантов и врачей кафедры стоматологии ФПМК ВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского». Результаты клинической части исследования используются в работе ГБУЗ РК «КРОКД им. В. М. Ефетова», ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Стоматологический центр» г. Симферополя, ГБУ «ГКСП № 1 и № 6 г. Донецка».

Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная работа сформирована и оформлена согласно требованиям ВАК, имеет оптимальный объем: 142 страницы печатного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с описанием результатов исследований (две клинические и одну экспериментальную), главу заключения, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 132 современных источника преимущественно за последние 10 лет. Работа удачно и наглядно иллюстрирована 15 таблицами, 55 рисунками, включающими графики, диаграммы, блок-схемы, фотографии и микрофотографии.

Во введении описана актуальность работы автора, сформулированы цель, задачи, обоснованные этим научные положения и ключевые данные об исследовании, его результатах, их достаточно широкой апробации на профильных форумах и в соответствующих изданиях, подчеркнута самостоятельность в выполнении и личный вклад автора в работу. Данная часть диссертации обосновывает авторские подходы и ценность ее выполнения для медицинской практики.

В первой главе автор приводит в аналитическом обзоре литературные данные в изученной области стоматологической и фундаментальной науки: как происходит поражение слизистой оболочки рта на фоне химиолучевой терапии злокачественных новообразований; приводит клиническую классификацию, описывает подходы к профилактике и лечению орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта, физико-химические и биологические характеристики ротовой жидкости у пациентов. Приведено много ссылок на научные отечественные и зарубежные источники.

Вторая глава методически подробно описывает методы исследования, где логично обосновано применение методик и подчеркнута взаимосвязь между клинической и экспериментальной частями. Указаны и подробно описаны методы, используемые в клинике, эксперименте и при математической обработке полученных цифровых данных. Для достижения поставленной цели и решения задач исследования использовали психологическое тестирование, клинические, инструментальные, клинико-лабораторные, биохимические, статистические методы. Здесь же указано, что все экспериментальные исследования выполнены по правилам и нормам этического обращения с животными, одобрены биоэтическим комитетом Института, где выполнена работа, а от пациентов получено информированное согласие на исследование с выполнением норм безопасности и неразглашения персональных и медицинских данных.

В третьей главе описан стоматологический и психоэмоциональный статус пациентов, выявлена связь между психологическим и соматическим статусом больных раком слизистой оболочки рта, осложненным мукозитом на фоне химиолучевой терапии. В отдельном подразделе описаны свойства слюны и клинический статус ротовой полости на фоне агрессивной терапии рака.

Глава 4 посвящена описанию эксперимента, она демонстративно и наглядно убеждает читателя в достоверности обоснования применения Лаэтрила, подтверждая рабочую гипотезу автора, обосновывает адекватность применения модели.

В главе 5 приведены ключевые эффекты Лаэтрила в клинической практике.

В шестой главе полученные результаты обобщены, представлены в виде сравнения между сериями своих исследований и аналогичных направлений мировой литературы.

Диссертация завершена шестью выводами и пятью практическими рекомендациями, основанными на достоверных и математически доказанных полученных данных. Выводы демонстрируют, что автору удалось достичь цели работы и успешно решить ее задачи. Выводы подкреплены цифровыми данными, а практические рекомендации – конкретными предложениями для внедрения, реализованными в процессе выполнения работы.

Работа построена классически, написана научным языком, логично и ясно, богато иллюстрирована как блок-схемами теоретических разделов, так и фотографиями в разделе материалов и методик, микрофотографиями в экспериментальной части, диаграммами и графиками при описании цифровых данных.

Результаты исследования представлены в автореферате, он отражает содержание, основные положения и выводы работы. Диссертация хорошо оформлена, что значительно облегчает ее восприятие и текст работы.

При детальном ознакомлении с работой серьезных критических замечаний не возникло. Однако появились вопросы, на которые хотелось бы получить ответы в форме научной дискуссии:

- 1). Как вы оцениваете эффекты Лаэтрила, как местные или системные? В чем его преимущество перед фармакопейными (стандартными) препаратами и каков механизм действия?
- 2). Экспериментальная модель мукозита разработана Вами или взята из литературных источников?

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:

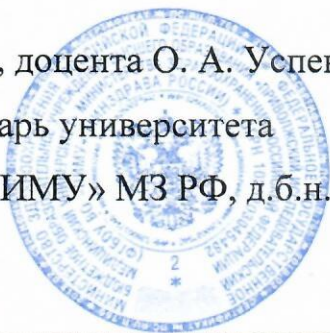
Заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ
д.м.н., доцент



О.А. Успенская

Подпись д.м.н., доцента О. А. Успенской «удостоверяю»:

Ученый секретарь университета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, д.б.н.



Н.Н. Андреева

« 04 » 09 _____ 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.
10/1.тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84 сайт: <http://pimunn.net/> e-
mail: rector@pimunn.net, terstom@pimunn.net