«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО
«Северо-Осетинская
государственная медицинская
академия» Минздрава России

Д.м.н. _____ О. В. Ремизов

«31» марта 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Диссертация ГЕХАЕВА АЛИХАНА УМАРОВИЧА на тему «ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ» выполнена на кафедре оториноларингологии с офтальмологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Диссертант Гехаев Алихан Умарович в 2013 году окончил медицинский факультет Белгородского государственного национального исследовательского университета по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертационной работы с 2018 по 2022 гг. Гехаев Алихан Умарович являлся заочным аспирантом кафедры оториноларингологии с офтальмологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Справки о сдаче кандидатских экзаменов выданы:

1) Справка о сдаче кандидатских экзаменов №534 выдана 10.02.2022г в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России.
2) Справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности 14.01.12 «онкология» №17-2022 выдана 10.03.2022г в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Гаппоева Эльвира Татаркановна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии с офтальмологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, кафедра оториноларингологии с офтальмологией.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы:

Целью диссертационной работы явилась повысить эффективность ранней диагностики предраковых заболеваний гортани, путем изучения их возможных этиопатогенетических детерминант и выявления новых маркеров малигнизации. В ходе выполнения работы было проведено исследование биологического материала от 188 пациентов в возрасте от 25 до 62 лет со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями гортани.

На первом этапе исследования на основании данных объективного осмотра, жалоб, результатов видеоларингоскопии, морфологического анализа, опухоли

больные были разделены на 2 группы: основная группа (136 пациентов) с предраковыми поражениями гортани, и группа контроля (52 пациента) с установленным диагнозом рак гортани T1-3N0M0G1-3 (код по МКБ X – C32). При этом в основную группу исследования было включено 71 чел. (52,2%) с хроническим гиперпластическим ларингитом (код МКБ X – J 37.0), 33 пациента (24,3%) – с папилломой голосовой складки и гортани (J 38.1), из них 7 обследованных (5,1%) имели 2 и более вышеуказанных образований. Лейкоплакия голосовой складки (J 38.3) была документирована в 13,2% случаев (n=18), пахидермия гортани (J 38.7) – в 10,3% (n=14).

Возраст обследованных пациентов варьировал от 25 до 62 лет. Средний возраст пациентов основной группы (n=136) составлял 51,9 ± 1,23 года, а для группы сравнения- 58,4 ± 0,738 года. Среди обследованных, как в основной группе, так и в группе сравнения достоверно ($p<0,05$) преобладали пациенты мужского пола. При оценке достоверности влияния различных факторов риска на развитие злокачественных новообразований и предраковых заболеваний гортани при помощи метода оценки, как у пациентов с предраковыми заболеваниями, так и у пациентов с раком гортани, доказана ассоциация с табакокурением. Также, у больных с раком гортани была выявлена зависимость между обсуждаемым заболеванием и работой в условиях повышенной запыленности, когда у обследованных основной группы исследования данная ассоциация отсутствовала.

Результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных свидетельствуют, что пациенты с раком гортани достоверно чаще, в сравнении с больными основной группы исследования, предъявляли жалобы на боль в горле, ощущение инородного тела в горле и поперхивание при приеме пищи. Анализ жалоб со стороны голоса свидетельствуют, что пациенты с раком гортани чаще, в сравнении с больными основной группы исследования, имели афонию, осиплость и ухудшение голоса после голосовой нагрузки. Оценку качества жизни проводили при помощи стандартизированного, специализированного опросника Voice Handicap

Index (VHI), который включает 30 вопросов, позволяющих оценить расстройства, вызванные нарушениями голоса по физическим (P - physical), функциональным (F - functional) и эмоциональным (E - emotional) критериям.

Всем пациентам (n=188) выполняли видеоларингоскопию гортани с помощью гибкого видеобронхоскопа EVIS Lucera AFI BF-F260 (OLYMPUS CF-HQ190L\I). Из визуально измененных участков слизистой оболочки гортани с целью морфологического исследования, верификации диагноза и оценки выраженности диспластических изменений, всем пациентам проводили забор биопсийного материала.

Морфометрическую характеристику клеточных ядер предраковых поражений и рака гортани проводили с помощью исследования цитологических препаратов, полученные из мазков отпечатков фрагментов биоптатов, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Кариометрию проводили с помощью лицензионного программного обеспечения «Olympus DP-SOFT» Version 3.2 для Windows.

Статистическая обработка полученных морфометрических показателей проводилась путем определения средних величин (M), их статистических отклонений (m), а также средних квадратических отклонений (y). Полученные максимальные ядерные классы (моды) клеточных элементов сравнивались между собой с помощью критерия достоверности Стьюдента-Фишера по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\pm \sqrt{m_1^2 - m_2^2}}$$

Расчеты и статистическая обработка морфометрических параметров проводились на IBM PC-совместимый компьютер с использованием лицензионной программы «Microsoft Office Excel 2010».

Иммуноферментные методы использовались для определения в сыворотке периферической крови свободного тестостерона (Т), ЛГ, ФСГ, прогестерона,

пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4), антител к микросомальной тиреопероксидазе (ТПО) и антител к тиреоглобулину (ТГ) с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа NovaTec (Германия), BeckmanCoulter (США), DVE00, R & D Systems (США) на анализаторе ELISA по инструкции фирмы.

Кортизол определяли с помощью набора ИФА (EIA-1887, Cortisol ELISA) для прямого количественного определения методом имунноэнзимного анализа в плазме. Содержание эстрадиола определяли с помощью набора ИФА (DRG Estradiol ELISA).

Уровень тканевых концентраций Е-кадгерина и виментина определяли с помощью первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания) и Novocastra (LeicaBiosystems, Германия).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета «Microsoft Excel 2010». Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методикам с использованием пакета «Statistica 6.0» и "StatPlus". При сравнении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, критерии Фишера и Манна-Уитни. Распределение полученных данных на нормальность оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости рассматриваемых статистических гипотез в проведенном исследовании принимали за значение менее 0,05, при этом вероятность отличия составляла более 95%.

Личное участие диссертанта в получение результатов, изложенных в диссертации:

Автором диссертационной работы самостоятельно выполнены разработка ее дизайна, клинический осмотр пациентов, анализ и интерпретация полученных результатов обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Автор принимал участие во всех эндоскопических исследованиях, самостоятельно

оценивал качество жизни, состояние пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Автором самостоятельно выполнены анализ и статистическая обработка данных с применением методов медицинской статистики. Выполняя настоящую диссертационную работу, Гехаев А.У. провел углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований:

Результаты исследования, проведенные диссертации, соответствуют имеющимся в регистрационных документах. Достаточный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием современных методов исследования, наличие первичной документации, правильных статистических методов, использованных для обработки результатов, позволяет заключить, что полученные данные Гехаевым А.У являются достоверными. Вся первичная документация по диссертационной работе Гехаева Алихана Умаровича оформлена точно в соответствии с фактическими данными. Достоверность выполненных исследований подтверждается первичной документацией, в которой в полной мере отражен объём анамнестических, клинических, лабораторных, эндоскопических исследований методами статистической обработки данных.

Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающих из полученных автором диссертации результатов.

Научная новизна и практическая значимость работы:

Впервые в РФ проведено исследование уровня экспрессии Е-кадгерина и виментина у пациентов с предраковыми заболеваниями и раком гортани. Получены новые данные о роли эстрадиола, прогестерона и тестостерона как биомаркеров злокачественной трансформации у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани. Впервые диагностирована аутоиммунная патология щитовидной железы со склонностью к

гипотиреозу у пациентов с обсуждаемой патологией. Уточнены данные о роли стресса и гиперкортизолемии в процессе канцерогенеза рака гортани.

Практическая значимость работы очень высока и имеет важное значение в оториноларингологии и онкологии. Были выявлены специфические эндоскопические признаки при каждой обсуждаемой предраковой патологии гортани. Результаты морфометрического анализа полученных данных при различных состояниях эпителия истинных голосовых складок пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом свидетельствуют, что именно комбинация критериев S (площадь ядра) и F (фактор формы) предоставляет достоверные ($p<0,05$) данные о структурных различиях в состоянии ядер эпителиоцитов. Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки гортани свидетельствуют, что большинство пациентов с предраковыми заболеваниями гортани (53,3%) имели высокий уровень экспрессии Е-кадгерина. У большинства пациентов с предраковыми заболеваниями гортани (80,0%) была выявлена слабая цитоплазматическая иммунная экспрессия виментина, у 10,0% – умеренная и еще у 10,0% – высокая. У больных раком гортани достоверно ($p<0,05$) чаще было установлено повышение ТТГ (15,4%) и антител к ТГ (26,9%), в сравнении с показателями пациентов с предраковыми заболеваниями (7,1% и 12,5%, соответственно). Только у больных раком гортани было установлено снижение свободного Т4 (42,3%). Снижение уровня ТТГ было выявлено только у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани (в 7,1%).

Специальность, которой соответствует диссертация:

По полученным результатам работа может быть представлена к публичной защите по специальностям 3.1.3 «Оториноларингология» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных диссертантом:

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 в изданиях, реферируемых ВАК РФ.

1. Патогенетическая роль половых гормонов при хроническом гиперпластическом ларингите / А.У.Гехаев, Э.Т. Гаппоева // Материалы XXIII международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии».-North Charleston, USA, 2020.-С. 25-30.

2. Динамика изменений иммунного гомеостаза у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани после комплексного лечения /А.У.Гехаев, Э.Т.Гаппоева // Материалы международной научно-практической конференции «Инновационные технологии современной научной деятельности: стратегия, задачи, внедрения».- Пенза, 2020.- С. 183-187.

3. Типы ВПЧ у больных папилломатозом гортани /А.У. Гехаев, Э.Т. Гаппоева // Материалы международной научно-практической конференции «Концепции развития и эффективного использования научного потенциала общества».- Калуга, 2020.- С.247-249.

4. Проблемы диагностики предраковых заболеваний гортани /А.У. Гехаев, Э.Т. Гаппоева // Вестник науки.-2020.-№5-3.-С.133-137.

5. Современные тенденции хирургического лечения папилломатоза гортани /А.У. Гехаев, Э.Т. Гаппоева, Л.А. Ибрагимов // Вестник науки.-2020.-№5-4.-С. 227-231.

6. Морфометрические аспекты предраковых гиперпластических поражений гортани/ А. У. Гехаев, Ф. С. Исакова, Э. Т. Гаппоева // Фарматека. -2021.- №7.- С. 133-137.

7. Клиническая характеристика предраковых поражений гортани/ А. У. Гехаев, Ф. С. Исакова, Э. Т. Гаппоева // Российская оториноларингология.- 2021.-№6.-С. 35-40.

8. Группа риска развития предраковых поражений и злокачественных новообразований гортани среди населения/ А. У. Гехаев, Ф. С. Исакова, Э. Т. Гаппоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». Справка от 03.2022г. Выйдет в свет №4. 2022г.

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на: Конференции оториноларингологов и аллергологов СКФО «Современные проблемы оториноларингологии, аллергологии и иммунологии: новые подходы и актуальные исследования» (11-12 октября 2018 г, Владикавказ); Конференции оториноларингологов и аллергологов СКФО «Современные проблемы оториноларингологии, аллергологии и иммунологии: новые подходы и актуальные исследования» (14-15 мая 2019г, Ставрополь); XXIII международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии» (18-19 мая 2020г NorthCharleston, USA); Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии современной научной деятельности: стратегия, задачи, внедрения» (14 мая 2020г, Пенза); Международная научно-практическая конференция «Концепции развития и эффективного использования научного потенциала общества» (19 мая 2020г, Калуга)

Диссертация ГЕХАЕВА АЛИХАНА УМАРОВИЧА на тему «ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3 «Оториноларингология» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Заключение принято на совместном заседании кафедр оториноларингологии с офтальмологией, кафедры хирургических болезней№1, кафедры лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России 31.03. 2022 года.

Присутствовали на заседании 20 человек, в том числе 6 докторов наук, кандидатов наук -12. Результаты голосования: «за»- 20 человек, «против»-нет, «воздержались»-нет, протокол № 1 от 31.03.2022г.

Председатель заседания,
д.м.н, профессор, профессор кафедры
хирургических болезней№1
ФГБОУ ВОСОГМА
Минздрава России Хутиев Цара Сардионович

Секретарь заседания,
ассистент кафедры оториноларингологии
с офтальмологией ФГБОУ ВО СОГМА
Минздрава России Галуева Залина Руслановна

Подписи заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СОГМА
Минздрава России Калагова Рита Владимировна.

ВЕРНО: специалист по кадрам отдела кадров и документооборота
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
____ _____ 20___ г.

ОТДЕЛ КАДРОВ И ДОКУМЕНТООБОРОТА