ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гехаева Алихана Умаровича «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3. – оториноларингология и 3.1.6. – онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Актуальность выбранной темы научной работы Гехаева А.У. не вызывает сомнения, так как гортань из всех дыхательных путей наиболее подвержена различным патогенным факторам, способствующим возникновению предраковых заболеваний гортани. Вопросы этиологии, патогенеза, малигнизации предраковых заболеваний гортани и диагностика раннего рака гортани еще не решены.

Автором достаточно ясно определена цель научной работы, ориентированная на разработку комплексного метода ранней диагностики рака гортани у больных предраковыми заболеваниями гортани с помощью изучения предрасполагающих факторов и новых маркеров малигнизации. Всесторонний подход в решении указанной цели определил ряд задач, которые автор последовательно выполняет на современном научном уровне.

Представленная научная работа базируется на результатах обследования 188 пациентов с предраковыми заболеваниями гортани и раком гортани. В ходе выполнения научной работы автором впервые проведено исследование уровня экспрессии Е-кадгерина и виментина у пациентов с предраковыми заболеваниями и раком гортани, впервые доказано, что именно комбинация критериев S (площадь ядра) и F (фактор формы) предоставляет достоверные ($p<0,05$) данные о структурных различиях в состоянии ядер эпителиоцитов гортани у больных предраковыми заболеваниями и раком гортани.

Автореферат полностью отражает структуру диссертационной работы. Материалы диссертации, положения, выносимые на защиту, выводы в автореферате изложены подробно и полно. Наиболее значимые результаты исследований доложены и обсуждены на научных конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3- в центральной печати (журналы, включенные в перечень ВАК). Выводы лаконичны и характеризуют основные положения работы. В практических рекомендациях представлены основные положения, исходящие из проведенных исследований.

Таким образом, диссертационная работа А.У. Гехаева на тему «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани», представляет собой законченное научно – практическое исследование, посвященное разрешению одной из актуальных проблем оториноларингологии и онкологии, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции от 21.04.2016. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам диссертант достоен присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3.-оториноларингология и 3.1.6.-онкология, лучевая терапия.

Главный внештатный оториноларинголог МЗ ЧР

Заведующая ЛОР-отделением РКБ им Ш.Ш. Эпендиева

Кандидат медицинских наук Л.Р. Абдулхаджиева

ГБУ РКБ

17.04.2023

Подпись Абдулхаджиевой заверяю Г.Р. Тышкова Х.Н.

заместитель главного врача по кадрам 17.04.2023

ОТДЕЛ КАДРОВ

Адрес: 364047, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Хвойная 5.

Телефон: +7(8712) 22 25 60 Email: gu-rkb@mail.ru

Отзыв

на автореферат Гехаева Алихана Умаровича «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3. – оториноларингология и 3.1.6. – онкология, лучевая терапия

Тема диссертационной работы Гехаева Алихана Умаровича очень актуальная и имеет большое значение для врачей оториноларингологов и онкологов. Основными факторами риска опухолевого роста на слизистой оболочке гортани служат так называемые облигатные и факультативные предраковые заболевания. Ранее изученные вопросы этиологии, патогенеза и диагностики предраковых заболеваний гортани должны быть переосмыслены в свете современных представлений онкологической науки и нового опыта отечественной и международной клинической практики.

Автор изложил данные аналитической оценки вопросов этиологии и патогенеза предраковых заболеваний гортани, диагностические и другие аспекты обследования и наблюдения больных с предраком и раком гортани. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 8 научных работах соискателя, из них 3- в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях. Замечаний по автореферату нет.

Диссертационная работа Гехаева Алихана Умаровича на тему «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани» по специальностям 3.1.3.-

оториноларингология и 3.1.6.-онкология, лучевая терапия, является законченной научно — квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пункта №9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Главный внештатный онколог МЗ ЧР
Кандидат медицинских наук
Заслуженный врач ЧР Х.У.Ахматханов.

Адрес: 364029, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Леонова 81.
Телефон: +7(8712) 22 63 83
Email: gburod@bk.ru

070423

ОТДЕЛ КАДРОВ

Отзыв

на автореферат диссертации Гехаева Алихана Умаровича «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3.-оториноларингология и 3.1.6.- онкология и лучевая терапия.

В настоящее время в развитых странах рак гортани по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями ЛОР-органов. Особое внимание в данной проблеме уделено своевременной диагностике предраковых заболеваний гортани. Несмотря на серьезные успехи в данной области, скрининг и лечение предраковых заболеваний гортани являются зачастую малоэффективными.

Диссертационное исследование Гехаева А.У. посвящено изучению некоторых основ этиопатогенеза предраковых заболеваний гортани. В автореферате дана подробная клиническая характеристика больных и используемых методов исследования и лечения. Раздел результатов исследования нагляден и дает полное впечатление о проведенном исследовании.

В автореферате Гехаева А.У. кратко изложены ведущие положения диссертационной работы, в ходе которой изучена роль некоторых клинических, гормональных и морфологических показателей в патогенезе и диагностике больных с предраковыми заболеваниями гортани. Автором впервые изучена прогностическая ценность маркеров Е-кадгерина и виментина у пациентов с предраковыми заболеваниями и раком гортани, позволившее выявить повышенную тканевую экспрессию Е-кадгерина при предраковых заболеваниях гортани и его низкую секрецию при развитии рака гортани, и высокую тканевую экспрессию маркера виментина при раке гортани и его низкую секрецию при предраковых состояниях гортани. Также был впервые подробно изучен системный уровень гормопоэза, в результате которого выявили прямую корелляцию уровней эстрадиола у мужчин и тестостерона у женщин, а также у обследованных обоего пола – кортизола, ТТГ и ТГ-антител с развитием злокачественного процесса в гортани. Автором использованы современные методы исследования, использованные статистические методы обработки материалов современны и убедительны.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений и подтверждается статистической обработкой с использованием современных

компьютерных программ. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично вытекают из выполненной диссертационной работы. Замечаний по автореферату нет, он полностью отражает содержание диссертации и написан в соответствии с требованиями ВАК.

Таким образом, диссертационная работа Гехаева А.У. на тему: «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани» является самостоятельным и законченным научным трудом. По объему проведенной работы, методологическому и техническому уровню, а также новизне полученных результатов и высокой научно-практической значимости, представленная к защите работа Гехаева Алиха Умаровича «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани» полностью соответствует требованиям пункта №9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям - 3.1.3.- оториноларингология и 3.1.6-онкология и лучевая терапия.

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, заведующий
кафедрой оториноларингологии-хирургии головы
и шеи Медицинского института ФГБОУ ВО
«Северо-Кавказская государственная академия».

А.О. Гюсан

Адрес: 369014, КЧР, г. Черкесск, ул. Гвардейская 1.
Телефон — +7(782) 229-36-21
email: kaf_otolaryng@ncsa.ru

Отзыв

на автореферат диссертации Гехаева Алихана Умаровича «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3.-оториноларингология и 3.1.6.- онкология и лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования Гехаева А.У. определяется тем, что гортань из всех дыхательных путей наиболее подвержена различным патогенным факторам, способствующим возникновению предраковых заболеваний гортани. Риск при возникновении предраковых заболеваний гортани заключается в том, что многие из них при отсутствии эффективной профилактики могут в последующем перерождаться в злокачественные опухоли, что определяет необходимость исследовать этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани.

В автореферате Гехаева А.У. приводятся результаты эндоскопического, морфометрического, иммуногистохимического обследования 188 пациентов с предраковыми заболеваниями и раком гортани. Автором выявлены специфические эндоскопические признаки при каждой обсуждаемой предраковой патологии гортани и раке гортани. Полученные результаты морфометрического анализа клеточных ядер при различных состояниях эпителия гортани свидетельствуют, что именно комбинация критериев S (площадь ядра) и F (фактор формы) предоставляет достоверные данные о структурных различиях в состоянии ядер эпителиоцитов. Установлено, что экспрессия Е-кадгерина значительно снижена при раке гортани, по сравнению с предраковыми заболеваниями и значительное увеличение экспрессии виментина характеризует малигнизацию опухоли, что позволяет рассматривать потерю Е-кадгерина и увеличение уровня экспрессии виментина, как объективные признаки прогрессирования опухоли, а для предраковых заболеваний гортани снижение экспрессии Е-кадгерина и увеличение экспрессии виментина можно рассматривать как прогностический фактор возможной малигнизации.

Выводы, сделанные автором, логически завершают диссертационное иследование, они объективны и научно обоснованы.

Все результаты обработаны статистически по принятым в медико-биологических исследованиях критериям. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 -в журналах, рекомендованных ВАК. Замечаний по автореферату нет, он полностью отражает содержание диссертации и написан в соответствии с требованиями ВАК.

Таким образом, диссертационная работа Гехаева А.У. на тему: «Этиопатогенетические аспекты предраковых заболеваний гортани» является самостоятельным и законченным научным трудом. По объему проведенной работы, методологическому и техническому уровню, а также новизне полученных результатов и высокой научно-практической значимости, представленная к защите работа Гехаева Алиха Умаровича «Этиопатогенстические аспекты предраковых заболеваний гортани» полностью соответствует требованиям пункта №9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям -3.1.3.-оториноларингология и 3.1.6-онкология и лучевая терапия.

Доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой болезней уха,
горла и носа с усовершенствованием
врачей ФГБОУ ВО ДГМУ

Ю.А. Джамалудинов

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
Телефон — +7(8722) 67-49-03
email: unys@yandex.ru

Подпись Джамалудинова
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО "Даггосмедуниверситет"
Минздрава России
2023 г.

УПРАВЛЕНИЕ ПО КАДРАМ

10.04.23

В Диссертационный Совет 72.1.012.01 при ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
117152, г. Москва, Загородное шоссе, д.18А

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Чиркова Алексея Модестовича на автореферат диссертационной работы Алихана Умаровича Гехаева «ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Представленный А.У. Гехаевым автореферат диссертационного исследования посвящен изучению причин (этиологии) и патофизиологических механизмов развития предраковых заболеваний гортани (ПЗГ). Проблема предраковых заболеваний и, в частности, гортани, остается важнейшей в медицине. Поскольку своевременное их выявление способствует во многом предупреждению их перехода в тяжелые злокачественные новообразования. Известно, что плоскоклеточный рак гортани является наиболее частым среди злокачественных заболеваний головы и шеи, занимая 1-е место среди опухолей верхних дыхательных путей, а его прогноз остается плохим из-за частого выявления на поздних стадиях развития.

В работах по изучению этиологии и патогенеза опухолей гортани рассмотрены раздражающие факторов внешней среды (курение и т.д.), Для выяснения причин возникновения рака гортани сегодня исследуются молекулярные эпигенетические маркеры, включая гиперметилированную ДНК и онкогенную микроРНК, используемые в качестве скрининговых маркеров рака человека. Известно, что снижение экспрессии Е-кадгерина усиливает миграцию раковых клеток головы и шеи, а его потеря способствует пролиферации раковых клеток за счет активации путей рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), причем потеря Е-кадгерина у пациентов с карциномой гортани является признаком

метастазирования. Показано также, что избыточная экспрессия виментина при раке коррелирует с усилением роста опухоли, инвазией и плохим прогнозом, однако роль виментина в прогрессировании рака остается неясной. Сегодня рекомендуют использовать Е-кадгерин и виментин в качестве биомаркеров для дальнейших исследований микроинвазии рака полости рта, а также для разработки ранней диагностики, улучшения методов лечения и увеличения выживаемости пациентов. Стало известно также, что инактивация гена супрессии опухоли p16 считается основным онкогенным фактором в канцерогенезе рака гортани. Имеется также мнение, что раковая трансформация эпителиоцитов гортани связана с индукцией клеточного стресса с выбросом в системную циркуляцию белков теплового шока, являющихся онкомаркерами - РЭА и CYFRA 21-1. Эти данные указывают на актуальность и важность изучения клинических и молекулярных характеристик ПЗГ для понимания их этиопатогенетических механизмов, а также для предотвращения их перехода в злокачественное новообразование.

В этой связи, целью исследования А.У. Гехаева явилась разработка комплексного метода ранней диагностики рака гортани у больных предраковыми заболеваниями гортани с помощью изучения предрасполагающих факторов и новых маркеров малигнизации. Разработка адекватной задачам онкологии методологии, четкость аргументированной многоплановой работы и ее высокая организация, достаточный объем выборки и самые современные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования (видеоларингоскопия, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) методы, методы иммуноокрашивания для определения Е-кадгерина и виментина и другие) позволили автору получить целый ряд приоритетных важных данных.

Научная новизна исследования заключается в получении клинических и морфологических характеристик у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани и раком гортани. Автором впервые выявлены специфические эндоскопические признаки у пациентов с предраковыми

заболеваниями и раке гортани и доказано, что именно комбинация критериев S (площадь ядра) и F (фактор формы) предоставляет достоверные данные о структурных различиях в состоянии ядер эпителиоцитов гортани у больных предраковыми заболеваниями и раком гортани. При этом впервые в РФ проведено исследование уровня экспрессии Е-кадгерина и виментина у пациентов с предраковыми заболеваниями и раком гортани и раскрыто их свойство выступать биомаркерами злокачественной трансформации у пациентов с ПЗГ. Более того, показана роль p16 в канцерогенезе гортани.

Теоретическое значение работы А.У. Гехаева состоит в расширении представлений в области исследований этиопатогенеза ПЗГ и рака гортани. Практическая значимость заключается в выявленные специфических клинических, морфометрических и эндоскопических признаков, а также особенностями параметров Е-кадгерина, виментина и p16 у больных ПЗГ и раком гортани, которые предлагаются использовать в качестве маркеров для диагностики и дифференциальной диагностики ПЗГ гортани и рака гортани. При это установлено, что выраженная охриплость (III-IV степени) и изменения сосудистого рисунка слизистой оболочки гортани характерно для рака гортани, Переход дисплазии в рак отражается достоверным увеличением частоты критерия S (площадь ядра) + F (фактор формы). При этом экспрессия Е-кадгерина значительно снижена, тогда как виментина значительно увеличена при раке гортани, по сравнению с ПЗГ, а экспрессия p16 свидетельствует о более благоприятном течении рака гортани.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику оториноларингологическое отделение ГБУ «Республиканской клинической больницы им Ш.Ш. Эпендиева» (Чеченская Республика, г. Грозный); в эндоскопическое и поликлиническое отделения ГБУ «Республиканского онкологического диспансера» (Чеченская Республика, г. Грозный); в оториноларингологическое отделение ГБУЗ «Поликлиника №1» (Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ).

Учитывая большой личный вклад, актуальность и своевременность комплексного патофизиологического и клинико-психопатологического исследования, достоверность полученных приоритетных данных, отраженных в обоснованных выводах и публикациях, их неоспоримую теоретическую и практическую значимость в уточнении роли исследуемых молекулярных маркеров (факторов) в механизмах этиопатогенеза ПЗГ и рака гортани, а также их дифференциальной диагностики, можно заключить о полном соответствии диссертационной работы А.У. Гехаева всем требованиям ВАК России.

Профессор кафедры юридической психологии и педагогики ВИПЭ ФСИН России, доктор медицинских наук
02 05. 2023 г.

А. М. Чирков

Чирков Алексей Модестович, доктор медицинских наук, профессор кафедры юридической психологии и педагогики ВИПЭ ФСИН России, Российская Федерация, 160002, ул. Щетинина, д.2, E-mail: chirart@yandex.ru,ORCID: 0000-0003-2256-9858
Федеральное казенное образовательное учреждение высшего образования «Вологодский институт права и экономики Федеральной службы исполнения наказаний» (ВИПЭ ФСИН России). Официальный сайт института: vipe.fsin.gov.ru. Адрес электронной почты: vipe@35.fsin.gov.ru., телефон дежурной части: (8172) 53-01-03; Факс: (8172) 53-01-73. Тел. автора отзыва: 8 911 503 76 04.