

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБНУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук» Корсунской Ирины Марковны на диссертационную работу Авад Жабер Махмуд Жабер на тему «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.09 к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Актуальность научного исследования

Актуальность обусловлена значительным ростом распространения вирусов папилломы человека. Считается, что этот вирус способен вызывать развитие ряда эпителиальных новообразований кожи, так как потенциальные онкогенные свойства большинства папилломавирусов связаны с их способностью нарушать дифференцировку и индуцировать пролиферацию эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек. Определение вирусной вирогении является новым подходом в диагностике HPV инфекции, показавшим свою высокую значимость в мониторинге течения и прогрессирования генитальной папилломавирусной инфекции. В этой связи проведение качественного и количественного определения интегративной вирусной вирогении при немеланоцитарных эпителиальных неоплазиях разной степени агрессивности (доброкачественных, предраковых и злокачественных) на фоне выраженного дерматогелиоза, является актуальной задачей дерматологии, решение которой будет способствовать дальнейшему пониманию ко факторных взаимосвязей персистирующей папилломавирусной инфекции и степенью дерматогелиоза, в инициации, промоции и прогрессии эпителиальных новообразований кожи.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследование было включено 80 пациентов и 40 здоровых добровольцев. Для установления диагноза осуществлялось клиничко-анамнестическое обследование (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценка клинических проявлений и определение их степени тяжести) с учетом фототипа кожи, возраста и пола пациентов, длительности существования и количества высыпаний, ассоциированных с кожными типами ВПЧ, наличия эпителиальных неоплазий на открытых участках кожного покрова; а также оценка степени хронологического старения кожи по адаптированной шкале SCINEXA, дерматоскопическое исследование и молекулярно-генетическая детекция ВПЧ со статистической обработкой полученных результатов и иллюстрацией материалов исследований, что позволило с высокой точностью проанализировать спектр эпителиальных неоплазий и рассчитать вирусную нагрузку.

Методы статистической обработки в данной работе надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и целям исследования и подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Научная новизна и практическая значимость

В представленном диссертационном исследовании впервые продемонстрированы прямые корреляционные взаимосвязи наличия высокого уровня интегративной вирусной вирогении папилломавирусной инфекции с IV катастрофической стадией дерматогелиоза, что демонстрирует наличие их кофакторных влияний на процессы индукции и промоции в развитии эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи различной степени злокачественности.

Впервые продемонстрировано, что выявленные у больных с дерматогелиозом и множественными эпителиальными неоплазиями высокие показатели детекции папилломавирусов в пролиферирующей ткани, значительно превышают показатели вирусной нагрузки в нормальной коже и коррелируют с

другими клинико-анамнестическими признаками, в частности, выраженными признаками дерматогелиоза по Глогау и конституционально высокой степенью фоточувствительности (II–III по Фицпатрику), что свидетельствует о формировании «патологического тандема», который формирует местная иммуносупрессия и множественные пролиферативные очаги эпидермиса различной степени агрессивности.

Впервые разработан алгоритм расчета индекса рисков развития злокачественного потенциала в немеланоцитарных эпителиальных новообразованиях кожи, с целью повышения эффективности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, и 1 статья в Scopus (Q2).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования подтверждается представленным автором материалом. Работа выполнена на достаточном фактическом материале (80 случаев эпителиальных неоплазий, ассоциированных с вирусом папилломы человека).

Использованные автором молекулярно-генетический, клинико-морфологический методы информативны и имеют высокую научную обоснованность.

Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с эпителиальными неоплазиями. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы и подтверждены проведенным статистическим анализом.

Структура и содержание работы. Диссертация Авад Жабер Махмуд Жабер соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи и понятию фотостарения.

Диссертация изложена на 85 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 120 источников (38 - на русском и 82 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 21 рисунком, 8 таблицами.

Введение содержит стандартные разделы. Обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертации.

В **первой главе** представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы на тему исследования. Подчеркнута значимость проблемы, обусловленная существенным ростом заболеваемости эпителиальными немеланоцитарными опухолями кожи среди населения. Особое внимание уделено влиянию фотостарения как триггерного фактора данных неоплазий, а также роли вирусов папилломы человека в их развитии.

Во **второй главе** представлены материалы и методы диссертационного исследования. Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования 80 пациентов с эпителиальными немеланоцитарными неоплазиями и 40 здоровых доноров. Пациенты были разделены на две группы по 42 и 38 человек в зависимости от выраженности признаков фотостарения. Здоровые доноры, не имеющие кожных заболеваний, составили группу контроля (n=40). Даны характеристики групп исследования. Использованные автором индексы для объективизации клинической картины, степени выраженности фотостарения

соответствуют современному уровню исследования. Применяемый молекулярно-генетический метод исследования ДНК ВПЧ для расчета вирусной нагрузки информативен и имеет высокую научную обоснованность.

В **третьей главе** представлены результаты клинико-морфологического анализа спектра эпителиальных неоплазий, оценка степени выраженности фотостарения с учетом структуры фототипов пациентов, а также молекулярно-генетической детекции вирусов папилломы человека в образцах кожи пациентов и расчета вирусной нагрузки ДНК ВПЧ во всех вирус-позитивных эпителиальных неоплазиях.

В ходе исследования установлено, что максимальное количество баллов по шкале SCINEXA отмечено у пациентов, составивших 1-ю группу $35,02 \pm 0,56$ баллов, что соответствует IV степени фотоповреждений по Глогау - «катастрофической» и значительно превышает таковой показатель степени фотостарения пациентов составивших 2-ю группу $18,8 \pm 1,33$ балла, что соответствует I степени дерматогелиоза по Глогау—«умеренной» и в 2 раза превышен по сравнению с группой контроля $15,7 \pm 1,15$ баллов, при этом средний возраст пациентов данных групп достоверно не отличался. Обнаружено, что в исследуемых образцах пациентов с IV степенью фотостарения, в 1,5-2 раза чаще встречались HPV генотипы видов - $\beta 1$ и - $\beta 2$, а в исследуемых образцах пациентов с I степенью фотостарения встречались все виды HPV генотипов ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$).

В **заключении** подводятся итоги проведенной научной работы, сопоставляются результаты собственного исследования с данными других авторов, акцентируется внимание на рациональности сформированных задач и методах их достижения.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Авад Жабер Махмуд Жабер соответствуют поставленным задачам, отражают суть запланированного исследования и основываются на анализе достаточного объема

клинического материала. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Авад Жабер Махмуд Жабер нет, работа заслуживает положительной оценки, несмотря на некоторые стилистические неточности и опечатки.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Заключение

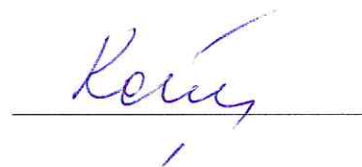
Таким образом, диссертация Авад Жабер Махмуд Жабер на тему «Роль вируса папилломы человека, как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи - изучена ассоциация спектра немеланоцитарных эпителиальных новообразований кожи различной степени злокачественности с вирусом папилломы человека у пациентов с дерматогелиозом на основе молекулярно-генетической детекции DNA HPV и разработан унифицированный алгоритм рисков развития злокачественного потенциала в эпителиальных неоплазиях.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню выполненного исследования диссертационная работа Авад Жабер Махмуд Жабер соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.10 – Кожные и венерические болезни),
профессор,
заведующая лабораторией
физико-химических и генетических
проблем дерматологии
ФГБУН «Центр теоретических
проблем физико-химической фармакологии
Российской академии наук»
Корсунская Ирина Марковна



Подлинность подписи д.м.н., профессора
Корсунской И.М. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУН ЦТП ФХФ РАН,
Кандидат биологических наук Кольцова Е.М.
«3» июня 2019г.
Адрес организации: 119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4
Тел. + 7 (495)938-25-33
Email: ria2001@mail.ru



