

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 декабря 2020 года № 11

О присуждении Александровой Александре Константиновне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» в виде рукописи по специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия и 14.01.10 – Кожные и венерические болезни принята к защите 24 августа 2020 г., протокол № 3 диссертационным советом ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0463 от 28.05.2020 г.).

Александрова Александра Константиновна 1980 года рождения, в 2002 году с отличием окончила Кубанскую государственную медицинскую академию, г. Краснодар по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-морфологические особенности вульгарного ихтиоза при комплексной терапии ретинола пальмитатом и цинка сульфатом» защитила в 2007 году в диссертационном совете, созданном на базе «Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института».

В 2016 году закончила очную докторантуру на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Александрова Александра Константиновна работает врачом – дерматовенерологом в медико-санитарной части АО «Корпорация Московский институт теплотехники» с 2005 года по настоящее время.

Диссертация «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» по специальностям: 14.03.02–Патологическая анатомия и 14.01.10–Кожные и венерические болезни выполнена на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент Смольяникова Вера Анатольевна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Карселадзе Аполлон Иродионович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», патологоанатомическое отделение, отдел морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, главный научный консультант
- Мордовцева Вероника Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых

производств», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, профессор кафедры - Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей, заведующий отделением - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом, Рябоштановой Еленой Ивановной доктором медицинских наук, доцентом Голоусенко Игорем Юрьевичем, профессором кафедры кожных и венерических болезней– профессором кафедры патологической анатомии, указала, что диссертационная работа Александровой Александры Константиновны «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 - Патологическая анатомия и 14.01.10 - Кожные и венерические болезни, является завершенным научным квалификационным трудом. Автором решена значимая и актуальная научная проблема - изучены и обоснованы основные аспекты патогенеза разных гистологических форм себорейного кератоза, даны клинические и морфологические критерии возможности его малигнизации, а так определены прогностические факторы, влияющие на развитие и прогрессирование заболевания. По актуальности, новизне и объему исследования, достоверности полученных результатов, выводов, научной и практической значимости диссертация Александровой А.К. полностью соответствует требованиям п.15 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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 года № 0094/Р , предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.03.02 - патологическая анатомия и 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Соискатель имеет 46 научных работ, из них 33 работы по теме диссертации общим объемом 4,13 печатных листа, из них 12 статей рецензируемых научных изданиях (в том числе 3 статьи индексируемые в международной базе Scopus) 6 статей в материалах форума, 6 статей в материалах конференций , 5 иностранных публикаций, 2 статьи в материалах съезда, 2 статьи в научно-практических журналах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Александрова А.К.** Инсулинорезистентность и себорейный кератоз /А.К. Александрова, В.А. Смольяникова // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2015. – Т.91. – №5. – С. 73-78.
2. Смольяникова В.А. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при наличии инсулинорезистентности у пациентов с себорейными кератомами / В.А. Смольяникова, **А.К. Александрова** // **Архив патологии.** – 2017. – Т. 79. – № 4. – С.18-21.
- 3.Смольяникова В.А. Нарушение экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла при себорейном кератозе / В.А. Смольяникова, **А.К. Александрова** // **Архив патологии.** – 2020. – Т.82. – № 2. – С.30-34.

На автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, заместителя генерального директора по лечебной работе ООО «Бьюти Тренд Премиум», г. Москва - Бутаревой Марии Михайловны; доктора медицинских наук, заведующего патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Минобороны

России, г. Москва - Бобина Александра Николаевича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва - Альбановой Веры Игоревны; доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии РФ, профессора кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Туманова Владимира Павловича; доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», г. Москва – Волнухина Владимира Анатольевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.03.02 - Патологическая анатомия и 14.01.10 - Кожные и венерические болезни, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни: Знаменская Людмила Федоровна - доктор медицинских наук; Чикин Вадим Викторович - доктор медицинских наук;

Доказано, что в отличие от акантотического, аденоидного и клонального гистологических типов себорейного кератоза формирование раздраженного типа с очагами плоскоклеточной дифференцировки происходит на фоне гиперэкспрессии маркеров клеточного цикла- p53, p27, p16 и повышенной пролиферативной активности клеток, что свидетельствует о возможности его злокачественной трансформации в дальнейшем.

Доказано, что характер пигментации опухоли зависит от степени накопления пигмента в стареющих клетках, учитывая низкое содержание меланоцитов по данным экспрессии MelanA и отсутствие стимуляции меланогенеза под воздействием УФ излучения в опухоли.

Установлены прогностические факторы дальнейшего прогрессирования заболевания на основании клинических особенностей единичного и множественного себорейного кератоза и характера экспрессии p63, EGFR, p16 при ИГХ-исследовании в опухоли и разработан алгоритм диагностики себорейного кератоза, позволяющий дифференцированно подходить к дальнейшему ведению и комплексному лечению пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании детального изучения патогенеза опухоли впервые были установлены различия в механизмах развития единичного и множественного себорейного кератоза: при единичных опухолях в основе лежит повышение экспрессии p16 в сочетании со слабой экспрессией p63 и EGFR, при множественных отмечается гиперэкспрессия p16, p63 и EGFR. Было доказано, что гиперэкспрессия белков клеточного цикла p16, p63 и EGFR в СК ассоциирована с наличием нарушений углеводного обмена у пациентов и распространенностью опухолей. Таким образом, была определена роль инсулинорезистентности в развитии множественного себорейного кератоза.

Автором изучены разные гистологические типы опухоли и выявлен единый патогенез акантотического, клонального и аденоидного типа себорейного кератоза, учитывая отсутствие значимых различий в экспрессии

Плахова Ксения Ильинична - доктор медицинских наук, которые являются членам диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ « Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России приказ Минобрнауки России от 11.04.2012г. № 105 /нк, Теплюк Наталия Павловна - доктор медицинских наук; Кочергин Николай Георгиевич - доктор медицинских наук, которые является членам диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета № 0456 от 28.05.2020г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что себорейный кератоз является гетерогенным, генетически детерминированным заболеванием, на клинические проявления которого влияют возраст и нарушения углеводного обмена. Множественный себорейный кератоз с преимущественным поражением крупных складок кожи, со склонностью к слиянию в сплошные линейные поверхностные очаги и в сочетании с множественными фиброэпителиальными полипами достоверно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Выявлено, что основную роль в патогенезе заболевания играет «старение» клеток, которое происходит на фоне окислительного стресса и нарушения метаболических процессов, приводящих к активации супрессорной активности в виде увеличения экспрессии p16 при низкой пролиферативной активности опухоли. Наличие у пациентов хронической гипергликемии приводит к ускоренному старению клеток, что клинически проявляется достоверным преобладанием множественного себорейного кератоза у пациентов с нарушениями углеводного обмена и сопровождается изменением экспрессии p63 и EGFR в клетках опухоли.

белков клеточного цикла p53, p63, p16, p27, EGFR и маркера пролиферативной активности Ki-67. Они были объединены в единую группу обычного (простого) себорейного кератоза, в отличие от раздраженного типа СК. Его формирование происходило при участии хронического УФ излучения и присутствия нейтрофильных лейкоцитов в строме опухоли. В клетках раздраженного себорейного кератоза было выявлено повышение экспрессии p53 и p27, инициирующих апоптоз, наряду с активацией супрессорной активности в виде гиперэкспрессии p16 (73,3%) и увеличения пролиферативной активности клеток, что свидетельствует о риске его малигнизации.

Особый акцент в своем исследовании автор сделала на особенностях меланогенеза в опухоли. Именно окраска себорейного кератоза в большинстве случаев приводит к диагностическим ошибкам в практике дерматовенерологов и онкологов. Приведены доказательства отсутствия усиления меланогенеза под воздействием УФ излучения в опухоли, о чем свидетельствует снижение экспрессии Melan A в клетках себорейного кератоза по сравнению с окружающим эпидермисом, а так же локализация наиболее пигментированных опухолей на закрытых участках туловища. Таким образом, пигментация себорейного кератоза связана с накоплением пигмента в силу старения клеток опухоли и является своеобразным показателем «возраста» опухоли.

На основании 4-летнего диспансерного наблюдения автором выявлены прогностические факторы прогрессирования заболевания: гиперэкспрессия p16, EGFR, и p63 в себорейном кератозе, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с нарушениями углеводного обмена, что свидетельствует о роли хронической гипергликемии в нарушениях клеточного цикла и более быстром старении клеток.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практическую работу врачей медико-санитарной части АО «Корпорация «Московский

институт теплотехники»» (г.Москва) и многопрофильного медицинского центра ООО «Королев Медицина» (МО, г. Королев), а так же используются в педагогическом процессе на кафедре патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России и кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Федерального «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Разработанный автором в ходе клинико-морфологических исследований алгоритм диагностики себорейного кератоза и клиническая классификация опухоли позволяет определить тактику дальнейшего обследования и ведения пациентов. Установлено, что наличие при осмотре множественных очагов себорейного кератоза, с преимущественным поражением крупных складок кожи, сопутствующих множественных фиброэпителиальных полипов является основанием для проведения исследований, направленных на поиск нарушений метаболизма углеводов - СД 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе.

Установленные на основании клинических данных, а так же особенностей экспрессии p16, EGFR, и p63 при ИГХ- исследовании прогностические факторы прогрессирования заболевания дают возможность планировать комплексное лечение пациентов. Выявленный риск злокачественной трансформации раздраженной формы себорейного кератоза, на основании результатов проведенных ИГХ- исследований с белками клеточного цикла p53, p16 и Ki67 служит обоснованием для применения активной хирургической тактики по удалению опухоли с обязательным гистологическим исследованием при ее локализации на открытых участках у пациентов с множественным себорейным кератозом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, базируются на использовании комплекса

современных методов исследования на достаточном по числу наблюдений материале (300 пациентов), адекватном применении методов статистического анализа, сравнении полученных результатов с актуальными данными современной литературы и их оценкой.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне, с последовательным и логичным изложением целей и задач, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы. Список литературы содержит 287 источников, в которых достаточно отражены научные воззрения и практический опыт российских и зарубежных коллег в области темы исследования.

Все исследования, проведенные диссертантом, зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации. Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 33 научные работы, в том числе 12 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 3 в международной базе данных Scopus).

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования, самостоятельно определены его цель и задачи. В ходе реализации плана диссертационной работы проведен детальный анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, определение методов исследования. Автором лично осуществлялось обследование и динамическое наблюдение пациентов с себорейным кератозом, забор материала для гистологического и иммуногистохимического исследования и их проведение, анализ и интерпретация полученных результатов, их статистическая обработка, формулировка научных положений, выводов и практических рекомендаций. В

публикациях по основным результатам исследования, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «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)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, (14- очно, 10- дистанционно) из них 12 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия и 5 докторов наук по специальности и 14.01.10 – Кожные и венерические болезни), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 24, против присуждения ученой степени – нет.

На заседании 21 декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Александровой Александре Константиновне ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Дыдыкин Сергей Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Блинова Екатерина Валериевна

«23» декабря 2020 года

