

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича на диссертацию Александровой Александры Константиновны на тему: «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 - патологическая анатомия и 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Себорейный кератоз распространенное заболевание кожи с не ясными этиологией и патогенезом, поражает преимущественно лиц пожилого и старческого возраста. Предполагается полиэтиологичность данной доброкачественной опухоли кожи, однако ни одна из теорий развития не имеет убедительных доказательств. Продолжаются дискуссии, касающиеся возможности малигнизации себорейного кератоза - по скудным описаниям зарубежных авторов чаще всего в центре опухоли кожи развивается плоскоклеточный рак. Несмотря на доброкачественную природу себорейного кератоза, вызывают вопросы и обнаруженные множественные мутации в онкогенах основных сигнальных путей FGFR3-RAS-MARK и PI3K-AKT, а так же наличие гиперэкспрессии в опухолевых клетках белков клеточного цикла - EGFR, p53, p63, прямо влияющих на пролиферативную активность клеток и играющих ведущую роль в канцерогенезе. Дифференциальная диагностика себорейного кератоза включает широкий спектр как доброкачественных, так и злокачественных новообразований кожи, учитывая вариабельность клинических проявлений, часто неравномерную, темную, насыщенную пигментацию и отсутствие визуально патогномоничных роговых кист.

Таким образом, поставленные в исследовании Александровой А.К. задачи, затрагивающие изучение морфогенеза разных типов опухоли и ее

клинические проявления, актуальны как в клиническом аспекте для практической медицины, так и в научном - в качестве основы для изучения других доброкачественных новообразований кожи.

***Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации***

Диссертантом было проведено обследование 334 пациентов с себорейным кератозом, в результате которого четко сформулированы критерии исследования и в дальнейшем были отобраны 300 человек. Все результаты клинического осмотра, данные лабораторных анализов и морфологических исследований были занесены в разработанные регистрационные карты, систематизированы и статистически обработаны. Экспрессия каждого маркера клеточного цикла, исследование которого входило в задачи работы, анализировалась вначале для выделенных двух групп (с единичными и множественными опухолями), затем для каждого гистологического типа, в том числе внутри групп. Были выявлены достоверные отличия и корреляционные зависимости характера экспрессии от клинических и гистологических факторов. Тщательность и доскональность такого подхода обосновывает достоверность результатов, на основе которых сформулированы выводы и основные положения диссертационной работы.

***Научная новизна, значимость полученных результатов для науки и
практики.***

В работе Александровой А.К. впервые доказана взаимосвязь клинических проявлений и прогрессирования доброкачественной эпителиальной опухоли кожи - себорейного кератоза с наличием хронической гипергликемии у пациентов. Так, впервые было выявлено, что множественный себорейный кератоз с преимущественным поражением крупных складок кожи, где опухоли сливаются часто в сплошные линейные поверхностные очаги и сопутствующие множественные фиброэпителиальные полипы достоверно чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушенной

толерантностью к глюкозе. Вызывает несомненный интерес вывод об основной роли в патогенезе себорейного кератоза «старения» клеток на фоне окислительного стресса и нарушений метаболических процессов, приводящих к активации супрессорной активности в виде увеличения экспрессии p16 при низкой пролиферативной активности опухоли, а также увеличение экспрессии EGFR и p63, которое ассоциировано с наличием нарушений углеводного обмена у пациентов и распространенностью себорейного кератоза. Предложенная автором гистологическая классификация опухоли, включающая обычный (простой) и раздраженный (с плоскоклеточной дифференцировкой) себорейный кератоз основана на впервые выявленных патогенетических отличиях развития опухоли, удобна в практическом использовании и дает представление о прогнозе отдельных форм себорейного кератоза. Учитывая наличие малого количества информации в литературе касательно проблемы пигментации опухоли, меланогенез себорейного кератоза автором изучен досконально, с учетом локализации опухоли, характера отложения пигмента меланина и экспрессии Melan A. Автором установлено, что наименьшее количество меланоцитов регистрировалось в наиболее пигментированных опухолях, активации меланогенеза под воздействием УФ излучения не происходило, что говорит о накоплении пигмента в связи с его замедленной утилизацией из-за старения и снижения метаболизма клеток опухоли.

Практическая значимость работы очевидна: выявленные Александровой А.К. в ходе исследования прогностические факторы прогрессирования заболевания имеют несомненную ценность, могут использоваться в клинической практике на этапе планирования комплексного лечения пациентов с себорейным кератозом. Разработанный алгоритм диагностики и ведения пациентов с множественным и единичным себорейным кератозом на основании особенностей клинической картины и морфологических проявлений заболевания внедрен в клиническую амбулаторную практику врачей медико-санитарной части АО «Корпорация «Московский институт

теплотехники»» (г. Москва) и многопрофильного медицинского центра ООО «Королев Медицина» (МО, г. Королев). Материалы диссертации, посвященные патогенезу СК, возможности его малигнизации и особенностям нарушений клеточного цикла имеют фундаментальный характер. Их использование рекомендовано в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, кожных и венерических болезней и онкологии.

Объем и структура диссертации, полнота изложения материала в опубликованных работах

Диссертация изложена в традиционной форме, на 223 страницах, выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11- 2011. Состоит из оглавления, введения и четырех глав: обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и приложения. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 57 рисунков, а так же 59 таблиц и 2 диаграммы. Список литературы включает преимущественно иностранные работы - 247 из 287 источников. В опубликованных автором 33 научных печатных работах достаточно полно отражены основные положения диссертации, в том числе в 12 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 3 в международной базе данных Scopus).

Введение традиционно посвящено актуальности исследования и степени ее разработанности. Четко сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, указана степень достоверности и апробация результатов работы, внедрение результатов в практическую деятельность. Автором выделены основные положения, выносимые на защиту, достоверно и полно отражающие выводы исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» написана грамотно и читается легко. В ней систематизированы результаты исследований себорейного кератоза: представлены статистические данные мировой литературы, возможные

триггерные факторы, способствующие развитию заболевания, приведены различные существующие гистологические классификации опухоли, случаи ассоциации себорейного кератоза со злокачественными новообразованиями кожи, обсуждаются различные взгляды на возможность паранеопластической природы множественного себорейного кератоза. Особое внимание автор уделяет исследованиям, посвященным нарушениям экспрессии маркеров клеточного цикла при себорейном кератозе и данным о пролиферативной активности опухоли. Проведя анализ данных, автор приходит к выводу, что наличие взаимоисключающих выводов в разных исследованиях напрямую связано или с ретроспективным проведением исследования или малым количеством пациентов.

В главе 2 *«Материалы и методы»* для достижения цели и задач исследования определен клинический материал, пациенты разделены на группы в зависимости от распространенности опухолей, приводятся критерии включения и исключения пациентов из исследования. Подробно описаны морфологические методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов.

В главе 3 *«Результаты собственных исследований»* - несколько подразделов, в конце каждого из которых автором даны выводы, обобщающие результаты. Первым идет подраздел клинической характеристики себорейного кератоза, где дается подробное описание локального статуса, генеалогических данных у пациентов по группам. Далее идет подраздел морфологических исследований, включающий в себя гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Автором досконально приведены данные по каждому рассматриваемому маркеру (p53, p63, p16, EGFR, p27, Ki-67, Melan A), каждый последующий маркер рассматривается с учетом данных о предыдущем, автор интерпретирует и анализирует полученные результаты, учитывая результаты других исследователей. Интересен взгляд автора на гиперэкспрессию p63 при себорейном кератозе, обусловленную нарушениями клеточного гомеостаза за

счет хронической гипергликемии, приводящей к нарушениям баланса между белками p53 – семейства.

В 4 главе автор приводит данные клинических и иммуногистохимических особенностей, выявленных у пациентов с себорейным кератозом при 4 – летнем динамическом наблюдении. Так же описан проведенный автором многофакторный логистический регрессионный анализ для выявления прогностических факторов прогрессирования заболевания.

В заключении автором обобщены результаты собственных исследований, изложенных в соответствующих главах диссертации.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат читается легко, в полной мере отражает выводы диссертационного исследования.

Заключение

Представленная к защите диссертационная работа Александровой А. К. по теме «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» по специальностям 14.03.02 - Патологическая анатомия и 14.01.10 - Кожные и венерические болезни, является завершенным научно- квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная проблема: сформулированы основные аспекты патогенеза себорейного кератоза и выявлены факторы, влияющие на его развитие; определены прогностические факторы, влияющие на прогрессирование опухоли.

Таким образом, по актуальности и новизне исследования, его практической значимости, а так же достоверности полученных результатов и выводов, 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 заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.03.02 - патологическая анатомия и 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

В соответствии с требованиями Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных, представляемых в Министерство науки и высшего образования Российской Федерации в целях мониторинга сети диссертационных советов Высшей аттестационной комиссией и иных необходимых целях.

Официальный оппонент:

Заведующий онкохирургическим
отделением опухолей кожи и мягких тканей
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук
(14.01.12 – онкология),
доцент

К.С. Титов

Подпись доктора медицинских наук, доцента Титова К.С. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени
А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук



Т.А. Косачева

« 6 » ноября 2020г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
Тел. +7 (495) 304-30-39. E-mail: info@mknc.ru