

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и  
инновационному развитию  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России  
Профессор Н.И. Крихели



« 2 » ноября 2020г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Александровой Александры Константиновны «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 диссертационной работы

Себорейный кератоз представляет собой значимую медико-социальную проблему, учитывая распространенность новообразования в популяции и частоту обращения пациентов с данной кожной патологией на амбулаторный прием. Несмотря на значительное количество работ в зарубежных и отечественных научных изданиях, нет ясности в вопросах морфогенеза опухоли, что затрудняет подходы к его лекарственной терапии, оставляя приоритетным направлением только хирургическую эксцизию, электрокоагуляцию или лазерокоагуляцию опухоли. К сожалению, данные

методы эффективны только при единичных новообразованиях, тогда как в большинстве случаев опухоли множественные. Возможность малигнизации опухоли по данным некоторых авторов, частые диагностические ошибки из-за схожести проявлений себорейного кератоза и других доброкачественных и злокачественных новообразований кожных покровов, разнообразие гистологических форм свидетельствует о необходимости уточнения механизмов развития опухоли, ее классификации, течения и прогноза.

Поэтому поставленная Александрой Константиновной цель - выявить патогенетические механизмы развития различных форм себорейного кератоза, с использованием комплексного клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований и разработать алгоритм диагностики заболевания актуальна и имеет как практическую, так и теоретическую ценность.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Александрова А.К. проявила неординарный подход к изучению себорейного кератоза. Опухоли впервые изучались в зависимости от распространенности заболевания, с учетом сопутствующей эндокринной патологии - нарушений углеводного обмена у пациентов. Впервые была выявлена взаимосвязь инсулинорезистентности и развития множественных очагов себорейного кератоза, а так же на основании длительного динамического наблюдения были установлены прогностические факторы прогрессирования заболевания - вначале клинические (наличие нарушений углеводного обмена, множественные фиброэпителиальные полипы у пациентов), дополненные результатами иммуногистохимического исследования (гиперэкспрессия белков p16, p63, EGFR в опухоли). Учитывая распространенный взгляд на множественный себорейный кератоз как на паранеопластический процесс, сопровождающийся увеличением экспрессии EGFR в клетках опухоли, автором впервые выявлено отсутствие корреляционной связи между степенью выраженности экспрессии EGFR и пролиферативной активностью опухоли (по Ki-67), что свидетельствует о

снижении чувствительности клеток СК к влиянию данного фактора роста. Используя расширенное иммуногистохимическое исследование, охватывающее основные маркеры клеточного цикла (белки –регуляторы p53, p63, p16, p27), диссертантом установлены различия в патогенетических механизмах развития единичных и множественных очагов себорейного кератоза. Так, при единичных опухолях характерно повышение экспрессии p16 в сочетании со слабой экспрессией p63 и EGFR, при множественных- гиперэкспрессия p16, p63 и EGFR. Новым являются и установленные автором на основании гистологического и иммуногистохимического исследования различия в формировании разных гистологических форм опухоли, возможность злокачественной трансформации раздраженной формы себорейного кератоза, в отличие от других рассматриваемых форм- акантолитического, клонального и аденоидного. Особое внимание уделено пигментации опухоли, что позволило на основании сопоставления клинических (локализация опухоли, воздействие УФ излучения), гистологических данных ( характер накопления пигмента в клетках опухоли) и экспрессии Melan A впервые доказать, что пигментация опухоли связана не с усилением меланогенеза под воздействием УФ излучения, а с накоплением пигмента в силу старения клеток опухоли.

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Выводы и научные положения диссертационной работы основаны на большом по числу наблюдений материале: 300 пациентов с себорейным кератозом были разделены на две группы по 150 человек в зависимости от количества опухолей. Разработаны индивидуальные карты пациентов, включающие данные анамнеза, описание кожного статуса на момент осмотра и в процессе динамического 4- летнего наблюдения, фототипа кожных покровов, сопутствующих новообразований кожи и кожных заболеваний, проведен генеалогический анализ. Из морфологических исследований особое внимание уделено иммуногистохимическому методу - одному из

самых чувствительных и современных. Выбранная автором панель антител достаточна для решения поставленных задач и позволяет достоверно судить о пролиферативной активности клеток опухоли, изменениям в клеточном цикле. Автором правильно применены статистические методы, их результаты для каждой группы и исследуемого показателя представлены в виде таблиц и диаграмм, последовательно и логично на протяжении всей работы. Достоверность полученных данных так же обеспечивается значительным количеством макро- и микрофотографий.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

На основании проведенных исследований автором был разработан алгоритм диагностики себорейного кератоза, а так же его клиническая классификация, что имеет важное практическое значение. Автором описаны особенности клинической картины заболевания, позволяющие рано выявить сопутствующую эндокринную патологию (сахарный диабет 2 типа), а так же тщательно и комплексно подойти к дальнейшему ведению пациентов с себорейным кератозом. Данный алгоритм внедрен в работу врачей г. Москвы (медико-санитарной части АО «Корпорация «Московский институт теплотехники») и г. Королева (Многопрофильный медицинский центр ООО «Королев Медицина. Диссертантом так же даны рекомендации при выявлении раздраженной формы опухоли, особенно при локализации себорейного кератоза на открытых для солнечного света участках, у пациентов с множественным себорейным кератозом, учитывая риск малигнизации опухоли.

Основные выводы диссертационного исследования по вопросам патогенеза себорейного кератоза определяют основное направление для дальнейшего изучения этиологии и патогенеза доброкачественных эпителиальных новообразований кожи, используются в лекционном курсе и практических занятиях 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 «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава России, при прохождении студентами биологии опухолевого роста, молекулярных основ и строения эпителиальных опухолей кожи.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Исходя из многогранности диссертационного исследования, включающего в себя изучение клинических и морфологических особенностей себорейного кератоза, генеалогического анализа, выводы и основные положения могут быть успешно использованы как в практической работе врачей разных специальностей (патологоанатомов, дерматовенерологов, онкологов, эндокринологов, терапевтов), так и в учебном процессе клинических кафедр и кафедр фундаментальных наук.

#### **Оценка содержания и оформления диссертационной работы**

Диссертация изложена в традиционной форме, на 223 страницах, выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11- 2011. Проиллюстрирована качественными фотографиями клинических проявлений себорейного кератоза и микрофотографиями гистологических и иммуногистохимических препаратов, подтверждающих достоверность результатов исследования. Полученные диссертантом данные статистически обработаны и представлены в виде таблиц, с их подробным и грамотным описанием в тексте работы.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Текст автореферата в полной мере отражает выводы и основные положения, выносимые на защиту, представленные в диссертационной работе.

#### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование Александровой А.К. посвящено вопросам изучения патогенеза различных гистологических форм



себорейного кератоза на основании комплексного клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований, а так же разработке алгоритмов диагностики заболевания, что соответствует специальностям: 14.03.02 - патологическая анатомия, областям исследований: п.2 - прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания; п.3 - исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии; 14.01.10 – кожные и венерические болезни, областям исследований: п.1 - различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни; п.3 - современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

**Подтверждение опубликованных основных результатов диссертационного исследования в научной печати**

Все выводы и основные положения диссертационной работы нашли отражение в 33 научных печатных работах, в том числе в 12 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 3 в международной базе данных Scopus).

**Замечания**

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации и автореферата при рецензировании установлено не было. В тексте работы

имеются отдельные стилистические неточности, которые не снижают ценности диссертационного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

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.

Отзыв на диссертацию Александровой А.К. составлен профессором кафедры патологической анатомии, д.м.н., доцентом Рябоштановой Еленой

Ивановой и профессором кафедры кожных и венерических болезней, д.м.н., доцентом Голоусенко Игорем Юрьевичем, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр патологической анатомии и кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 20/7 от 30.10. 2020г.

Профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

(14.03.02- патологическая анатомия),

доцент

Рябоштанова Елена Ивановна

Профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

(14.01.10- кожные и венерические болезни),

доцент

Голоусенко Игорь Юрьевич

Подписи доктора медицинских наук, профессора Рябоштановой Е.И. и доктора медицинских наук, профессора Голоусенко И.Ю. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ  
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

« 2 » ноября 2020г



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, г.Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел: +7(495)684-49-86

E-mail: [mail@msmsu.ru](mailto:mail@msmsu.ru)