

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Мордовцевой Вероники Владимировны на диссертацию 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 исследования

Представленная на рецензию работа Александровой А.К. посвящена изучению наиболее распространенной эпителиальной опухоли кожи - себорейному кератозу. Обладая вариабельностью клинических проявлений, себорейный кератоз часто имитирует другие новообразования кожи, в том числе злокачественные: особенно это касается пигментированных форм и случаев коллизии с другими новообразованиями - эпителиальными и меланоцитарными. Себорейный кератоз наиболее распространен у лиц пожилого и старческого возраста, когда увеличивается риск и злокачественных новообразований. Причина развития себорейного кератоза не установлена, в качестве основных факторов рассматривается генетическая предрасположенность, инсоляция, иммуносупрессия, старение кожи. Не исключается рядом авторов и вирусная теория из-за частого обнаружения ВПЧ в опухоли. Факультативный паранеопластический синдром Лезера-Трела с эруптивными себорейными кератомами описывается в литературе преимущественно при аденокарциномах желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени остается сложным вопросом диагностики данного синдрома.

В связи с этим представляется актуальным поставленные диссертантом цель и задачи исследования, включающие в себя изучение

патогенетических особенностей опухоли и разработку алгоритма диагностики заболевания.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование Александровой Александры Константиновны выполнено на высоком методическом уровне. Достоверность научных положений и выводов представленной работы основана на большом объеме исследований, применении современных и адекватных методов изучения целого ряда показателей, характеризующих процессы клеточного цикла и опухолевой прогрессии, а также адекватных методов статистического анализа. Результаты исследования представлены в таблицах, диаграммах и рисунках, размещенных в тексте диссертации. Личный вклад автора в выполнение работы не вызывает сомнений.

Научная новизна и значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы определяется новизной и комплексностью проведенных исследований. Подобное углубленное и всестороннее изучение патогенеза себорейного кератоза до сих пор не проводилось. Полученные результаты расширяют и углубляют современные представления о патогенезе себорейного кератоза и опровергают ряд устаревших теорий.

Автором выявлены особенности клинических проявлений опухоли в зависимости от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена; предложена клиническая классификация опухоли; установлены различия в патогенетических механизмах развития единичного и множественного себорейного кератоза; выявлены патогенетические особенности раздраженного типа новообразования, свидетельствующие о риске его злокачественной трансформации.

С практической точки зрения, результаты исследования могут послужить фундаментом для индивидуализированного подхода к ведению пациентов с множественным и единичным себорейным кератозом на основании особенностей клинической картины и морфологических проявлений заболевания. В частности, автором установлено, что сочетание множественных очагов себорейного кератоза с преимущественным расположением в крупных складках кожи в сочетании с множественными фиброэпителиальными полипами является основанием для проведения исследований, направленных на поиск у пациентов нарушений углеводного обмена- сахарного диабета 2 типа или нарушенной толерантности к глюкозе.

Выявленные в ходе исследования прогностические факторы прогрессирования заболевания имеют несомненную ценность и могут использоваться в клинической практике на этапе планирования комплексного лечения пациентов.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 223 страницах машинописного текста. Состоит из оглавления, списка сокращений, введения, и четырех глав: обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 57 рисунками, 59 таблицами, 2 диаграммами. Список литературы содержит 287 источников, из которых 40 отечественных и 47 иностранных работ.

В «Введении» автор формулирует цели и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, а так же степень достоверности результатов исследования, сведения об апробации диссертационной работы, соответствие паспорту научной специальности и основные положения, выносимые на защиту. Так же обосновывает актуальность темы исследования.

В главе «Обзор литературы» диссертант суммирует современные взгляды на этиологию себорейного кератоза, подробно приводит обзор описанных случаев злокачественной трансформации опухоли и имитации себорейным кератозом других новообразований кожи, анализирует результаты исследований экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла в опухоли, ее пролиферативной активности. Особое внимание диссертантом уделено существующим гистологическим классификациям опухоли.

В главе «Материалы и методы» приводятся критерии включения в исследование, данные о количестве наблюдаемых пациентов, их распределение по группам, описание методов гистологического и иммуногистохимического исследований, а так же методов статистической обработки результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из подразделов: клинической характеристики себорейного кератоза (описание локализации опухолей, фототипа кожных покровов, наличие у пациентов наследственной отягощенности, сопутствующих новообразований кожи и кожных заболеваний, данные о сопутствующих нарушениях углеводного обмена- сахарного диабета 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе); гистологической характеристики (описание гистологических типов себорейного кератоза- акантотического, аденоидного, клонального и раздраженного); иммуногистохимической характеристики (описание особенностей экспрессии маркеров клеточного цикла (p53, p63, p27, p16, EGFR), маркера пролиферативной активности (Ki-67), экспрессии Melan A и HPV 6,11 и 18 типов. В конце каждого подраздела автор анализирует полученные результаты, сопоставляет с данными литературы, проводит статистическую обработку.

Так же в диссертационной работе имеется 4 глава « Клинические и иммуногистохимические особенности себорейного кератоза у пациентов при динамическом наблюдении», с иллюстрациями изменений в кожном статусе пациентов в течении 4 лет, взаимосвязи клинических проявлений с

изменениями экспрессии маркеров клеточного цикла в опухоли. Автором приводится описание многофакторного логистического регрессионного анализа, с помощью которого были выявлены прогностические факторы прогрессирования себорейного кератоза.

В «Заключении» автор грамотно, четко и последовательно излагает результаты исследования, на основе которых делает заключение, что себорейный кератоз является доброкачественной, первично- множественной эпителиальной опухолью кожи, этиологически гетерогенным заболеванием, с генетически детерминированным нарушением регуляции клеточного цикла, приводящим к преждевременному, локальному старению клеток, которое, в совокупности с нарастанием метаболических нарушений, приводит к нарушениям их терминальной дифференцировки. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы, выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11- 2011.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертационной работы Александровой А.К. опубликовано 33 научные работы, из них 12 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (из них 3 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus), в которых отражены основные выводы и результаты исследования.

Вопросы и замечания:

Вопросы:

1. В тех случаях, когда при подозрении на синдром Лезера-Трела онкопоиск не дал результата, можно ли с уверенностью исключить у пациента паранеопластический процесс?

2. С развитием неинвазивных методов диагностики, в частности – дерматоскопии, себорейные кератомы, особенно характерная гистологическая форма - меланоакантома, стали значительно чаще выявляться у лиц молодого возраста и даже подростков. Вы целенаправленно не включали в исследование лиц моложе 40 лет, или такие пациенты не встречались в исследованных архивах?

3. Всегда ли раздраженный тип себорейного кератоза может быть диагностирован клинически для проведения активной хирургической тактики, которую Вы рекомендуете?

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Александровой Александры Константиновны по теме «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 - Патологическая анатомия и 14.01.10 - Кожные и венерические болезни, является завершенным научно-квалификационным трудом, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - определены основные механизмы развития единичного и множественного себорейного кератоза, выявлены факторы, способствующие прогрессированию заболевания и разработан алгоритм его диагностики, что имеет существенное значение для науки и практики.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены результаты диссертационного исследования.

По актуальности, новизне и практической значимости исследования, 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 достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 - патологическая анатомия и 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

Телефон: +7 (499) 750-01-11,

E-mail: gveesha@mail.ru

Мордовцева Вероника Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мордовцевой В.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «МГУПП»

к.т.н., доцент



Новикова Жанна Викторовна

«24» ноября 2020

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств». Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 11, телефон: +7 (499) 750-01-11, адрес сайта: mgupp.ru