

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

«18» сентября 2021 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Авад Жабер Махмуд Жабер, 1987 года рождения, гражданство Иорданское Хашимитское Королевство. Окончил Харьковский государственный медицинский университет в 2012 году по специальности «Лечебное дело».

В 2018 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1206/Ао выдана 4 февраля 2021 г. в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» приказом по отделу аспирантуры ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 1640/ОП-32 от 29 ноября 2018 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Авад Жабер Махмуд Жабер на тему «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи». На соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10–Кожные и венерические болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В последние десятилетия интерес к роли вирусов папилломы человека (ВПЧ ;HPV) неуклонно возрастает, что можно связать как с эволюцией методов

молекулярной диагностики, так и с широким распространением этой вирусной инфекции. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что DNA HPV рода beta способны 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, что клинически реализуется в виде развития целого спектра эпителиальных неоплазий, с высокими рисками злокачественной трансформации при наличии определенных эпигенетических факторов. Онкогенная стратегия папилломавирусов усиливается процессом интегративной вирогении, т. е. включением вирусного генома в состав клеточных хромосом эпителиальных клеток. В настоящее время предпринимаются попытки определения роли вируса папилломы человека (DNA HPV beta) в развитии отдельных вариантов немеланоцитарных эпителиальных неоплазий кожи (НЭНК). В развитии процессов инициации эпителиальных неоплазий, важное значение имеют эпигенетические механизмы модификации генома под действием HPV, который изучен только на модели цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Одной из наиболее вероятных гипотез является кофакторная роль вирусов в промоции опухолевого роста клеток уже поврежденных опухоль-инициирующими эпигенетическими факторами и прежде всего результатом кумулятивного эффекта ультрафиолетового излучения, то есть фотостарением, что косвенно подтверждается злокачественным перерождением элементов на открытых участках кожи, где УФ-В служит промотором экспрессии ряда HPV и таким образом индуцирует и ускоряет опухолевый рост.

Носительство HPV отмечается на открытых участках кожного покрова, малигнизация возникает в результате поэтапных, многолетних изменений структур эпидермиса, которые варьируют от незначительных доброкачественных, а затем, до выраженных злокачественных дисплазий. Кроме прямого влияния на клеточный цикл, кумулятивное УФ излучение вызывает иммуносупрессию, блокируя противоопухолевый контроль, который

в противном случае распознал бы высокоантигенную кожную опухоль. Некоторые специфические типы HPV beta – 5, -8, -38 могут усугублять вызванное УФ повреждение DNA (ДНК), при этом мутировавшие клетки не подвергаются апоптозу. Также DNA HPV beta нарушают механизмы репарации DNA приводя к повышению УФ-индуцированных клеточных мутаций. Определение вирусной вирогении является новым подходом в диагностике HPV инфекции, показавшим свою высокую значимость в мониторинге течения и прогрессирования генитальной папилломавирусной инфекции. С учетом вышеизложенного, 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.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором сформулированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту; выводы и практические рекомендации. При личном участии автора был проведен анализ и систематизация критериев включения в исследование; анкетирование респондентов; дерматологическое обследование, включающее установление фототипа кожи пациентов по шкале Фицпатрика, клиническую оценку стадий фотостарения по Глогау и степени выраженности дерматогелиоза; получение биологического материала для последующего ПЦР исследования; обработка полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов; анализ полученных результатов; подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов группы исследования (80 человек), наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинические, лабораторно-инструментальные, в том числе молекулярно-генетические исследования ДНК HPV (ПЦР), применением адекватных методов статистической обработки данных (критерии Фишера и Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Результаты исследования научно обоснованы. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Проверена первичная документация (история болезни, таблицы первичных данных, протоколы полимеразной цепной реакции).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

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.

Установлено, 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-anamnestическими 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.

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

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Детально изучена ассоциация доброкачественных, предраковых и злокачественных НЭНК с ВПЧ рода beta.

Продемонстрировано ранее не описанное изменение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в зависимости от степени тяжести дерматогелиоза и ассоциированных с ним клинических особенностей и вариантов спектра эпителиальных неоплазий различной степени агрессивности. Установленное увеличение вирусной нагрузки в образцах эпителиальных неоплазий кожи у пациентов с катастрофической стадией фотостарения по сравнению с нормальной кожей, указывает на активацию папилломавирусной инфекции и может свидетельствовать о влиянии вирусов папилломы человека кожного типа в промоции опухолевого роста клеток уже поврежденных опухолеиницирующим эпигенетическим фактором - результатом кумулятивного эффекта ультрафиолетового излучения, то есть фотостарения.

Проанализирована зависимость вирусной нагрузки DNA HPV в образцах кожи с немеланоцитарными эпителиальными неоплазиями кожи различной степени агрессивности (фиброэпителиальные полипы, базальноклеточные папилломы, кератозы, солнечный эластоз, аденомы, карциномы) с целью определения степени вероятности развития злокачественных эпителиальных новообразований кожи, исходя из показателей нормальной вирусной нагрузки DNA HPV в здоровой коже.

Разработан алгоритм расчета рисков развития злокачественных эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи, на основании полученных статистически значимых данных, выведен Индекс рисков развития злокачественных эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи К и введена градация уровня риска.(низкий,средний ,высокий). Индекс рисков рассчитывается по формуле:

$VH / VH_n = K$ (VH – показатель вирусной нагрузки, $VH_n = 1.42 \pm 0,6$ - показатель вирусной нагрузки в здоровой коже). Низкий уровень рисков развития злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу $K_1 = VH / VH_n \leq 1.68$. Средний уровень рисков развития

злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу $K2=VH2/VHn \leq 1.7-1.9$. Высокий уровень рисков развития злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу $K3=VH3/VHn \geq 2.0$.

Таким образом, при наличии индекса $K3$ (2,0 и более), существует высокий риск развития злокачественного потенциала в эпителиоцитах, что приводит к развитию злокачественных опухолей кожи, в частности базальноклеточных карцином. При наличии индекса $K2$ (1.9 – 2.0) следует рекомендовать регулярные контрольные осмотры кожного покрова пациентов, дерматоскопическое исследование в динамике и рекомендовать регулярное применение фотопротекторных средств с целью профилактики негативного воздействия солнечного излучения.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них подробно раскрыта тема научного исследования. Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по оценке стадии и степени тяжести дерматогелиоза, а также алгоритм оценки рисков развития злокачественного потенциала в немеланоцитарных эпителиальных новообразованиях кожи определяют перспективы их использования в дерматологии. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-дерматолога. Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны предложения и рекомендации по оказанию дерматологической помощи пациентам с немеланоцитарными эпителиальными новообразованиями кожи.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты и рекомендации успешно внедрены и используются в лечебной и учебной работе кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Результаты

исследования применяются в педагогическом процессе, как на до дипломном, так и последипломном уровне на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» проводилось на заседании Локального этического комитета (выписка из протокола №14-19 от 13.11.2019).

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи».

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Авад Жабер Махмуд Жабер «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» соответствует специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus, WoS и др.).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) Снарская Е.С., Авад Жабер Махмуд Жабер, Шнахова Л.М. «Сочетанная фотоиндуцированная патология кожи и глаз у пациентов на фоне дерматогелиоза». Российский журнал кожных и венерических болезней; 2019; 22(1–2). С. 4-10

2) Авад Жабер Махмуд Жабер, Снарская Е.С. Вирус папилломы человека, как эпигенетический кофактор развития ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи (обзор литературы) Российский журнал кожных и венерических болезней ;2019; 22(5–6) .С.138-148

3) Снарская Е.С., Авад Жабер Махмуд Жабер. Интегративная вирогенез папилломавирусов рода beta кожного типа на фоне прогрессирующего дерматогелиоза, как потенциальный риск развития злокачественного канцерогенеза Российский журнал кожных и венерических болезней;2020; 23(3).С.132-146

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

2) научно-практической конференции дерматологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии»-МЗ РФ МОНИКИ имени М.Ф.Владимирского 23-24 мая 2019-Москва;

3) XXXVI научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: «Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии», Москва, 24-25 января 2019

4) XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 18-21 июня 2019 г.)

5) Межвузовской научно-практической конференции (г. Москва, 29 октября 2019 г.)

6) XXXVII Научно-практической конференция международным участием «Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» (г. Москва, 30-31 января 2020 г.),

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Авад Жабер Махмуд Жабер «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Заключение принято на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от «14» января 2021 г.

Председательствующий на заседании
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
кожных и венерических болезней
имени В.А. Рахманова
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)



О.Ю. Олисова