

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Карселадзе Аполлона Иродионовича 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

Диссертационная работа Александровой А.К. представляет собой исследование, направленное на изучение доброкачественной эпителиальной опухоли - себорейного кератоза. Актуальность избранной диссертантом темы обусловлена тем, что современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития опухолей кожи требует новых исследований. Нерешенных вопросов значимо больше, чем ответов: относительно этиологии себорейного кератоза, патогенеза, имеет ли множественный себорейный кератоз паранеопластическую природу. Это приводит к отсутствию эффективного лечения, предупреждающего если не возникновение, то хотя бы распространение очагов себорейного кератоза.

В современной литературе широко обсуждаются и предлагаются новые перспективные направления диагностики - дерматоскопия новообразований, которая, однако, не может заменить «золотого стандарта» - гистологического исследования материала, а так же дать ответ о клеточном строении опухоли, ее пролиферативном потенциале и характере воспалительных дермальных изменений.

Таким образом, нацеленность автора на изучение патогенетических аспектов себорейного кератоза, используя современные методы исследования, является актуальным для практики и значимой для фундаментальной науки.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основным достоинством работы является тщательный и разносторонний подход к теме исследования, изучение автором литературы по смежным дисциплинам - онкологии, эндокринологии, гистологии, с целью установления основных существующих взглядов на морфогенез опухоли. Достоверность полученных данных базируется на значительном по количеству материале (300 пациентов с себорейным кератозом), наличии четких критерий включения в исследование, на комплексности и многоэтапности морфологических методов - гистологического и ИГХ-исследований, динамическом 4-летнем наблюдении пациентов, адекватной и достаточной статистической обработке данных. Очень важно, что курация больных и все исследования, анализ и интерпретация результатов проводились лично автором.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается их внедрением во врачебную практическую деятельность, в учебный процесс на кафедрах патологической анатомии медицинских ВУЗов, отражением в научных статьях и выступлениями на международных конференциях дерматовенерологов и патоморфологов.

Общая характеристика работы

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на 223 страницах. Состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

В «Введение» автор раскрывает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну и практическую значимость полученных результатов, основные положения, выносимые на защиту. Представлены сведения о внедрении результатов исследования,

апробации диссертации, о личном вкладе автора, публикациях и соответствии диссертации паспорту научных специальностей.

В главе «Обзор литературы» представлен аналитический обзор 287 литературных источников, достаточный по числу изученных работ для освещения темы исследования. Особый акцент автором сделан на спорных вопросах этиологии и патогенеза себорейного кератоза, сопоставлены мнения и результаты исследований российских и зарубежных авторов.

В «Материалах и методах» дана характеристика исследуемых групп пациентов, критерии включения в исследование, представлено описание методов гистологического и иммуногистохимического исследования, а также методы статистической обработки данных.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из нескольких подглав. Вначале автор дает клиническую характеристику пациентов с себорейным кератозом по группам. В результате чего приходит к выводу, что характер развития множественного и единичного себорейного кератоза зависит от генетической предрасположенности и наличия у пациентов нарушений углеводного обмена- СД 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе.

Проведенный анализ 300 гистологических препаратов позволяет автору выделить 4 типа себорейного кератоза- акантотический, аденоидный, клональный и раздраженный. Изучая отдельные морфологические признаки указанных типов, автор приходит к выводу о значимой роли инсоляции и воспалительного инфильтрата с присутствием нейтрофильных лейкоцитов для формирования очагов плоскоклеточной дифференцировки в опухоли. Далее приводятся данные результатов ИГХ- исследования с моноклональными антителами к p53, p63, EGFR, p16, p27 и маркеру пролиферативной активности клеток Ki-67. Автор указывает на накопление в клетках себорейного кератоза дикого типа белка p53, гиперэкспрессию p27 под действием избыточной инсоляции, на влияние гипергликемии на экспрессию p63, EGFR, на основную роль в «старении клеток» белка p16,

низкую пролиферативную активность клеток опухоли. Обоснованием для данных выводов служит тщательное сопоставление экспрессии маркеров в разных группах и при разных гистологических типах себорейного кератоза, последовательная статистическая обработка данных. Изучая экспрессию MELAN A диссертант выявляет отсутствие активации меланогенеза в опухоли под воздействием УФ излучения, в отличие от прилегающего неизмененного эпидермиса. Автором при исследовании с моноклональными антителами к HPV 6,11 и 18 типов не подтверждается их роль в патогенезе себорейного кератоза, что частично опровергает вирусную природу заболевания. Последующую главу автор посвящает изучению клинических и иммуногистохимических особенностей себорейного кератоза при динамическом наблюдении пациентов, устанавливает прогностические факторы прогрессирования заболевания. В «Заключении» автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам исследования и логично вытекают из результатов проведенной работы. Работа достаточно иллюстрирована - 57 рисунками, представлены 59 таблиц, 2 диаграммы.

В автореферате в полной мере отражены основные положения и выводы диссертационной работы.

Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов

Автором на основании досконального и тщательного подхода к исследованию представлен совершенно новый взгляд на распространенное заболевание. Впервые автор, разделяя пациентов в зависимости от количества очагов себорейного кератоза, установил влияние на клинические проявления сопутствующих нарушений углеводного обмена. Так, у пациентов с сопутствующими СД 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе достоверно чаще присутствовали множественные очаги

себорейного кератоза, с расположением преимущественно в складках кожи, в сочетании с множественными фиброэпителиальными полипами. Автором была предложена удобная клиническая классификация опухоли и алгоритм диагностики, что значимо для практического врача в качестве инструкции по дальнейшему ведению пациента. Автором доказана взаимосвязь инсулинорезистентности и гиперэкспрессии белков клеточного цикла EGFR, p63 и p16 в опухоли, их участие в патогенезе единичного и множественного себорейного кератоза. С учетом проведенных комплексных морфологических исследований (гистологического и ИГХ-исследования) выявлен единый патогенез акантотического, клонального и аденоидного типов опухоли. Они объединены автором в единый (простой) себорейный кератоз. Установлен факт возможной малигнизации раздраженной формы себорейного кератоза, учитывая гиперэкспрессию p53, p27, p16 в опухоли на фоне увеличения пролиферативной активности, на основании чего даны практические рекомендации в случае наличия очагов плоскоклеточной дифференцировки в себорейном кератозе при морфологическом исследовании.

Основную проблему при дифференциальной диагностики опухоли составляет ее частая неравномерная пигментация и темная окраска. Автор выявила, что пигментация связана с накоплением пигмента в клетках себорейного кератоза, в силу «старения» клеток опухоли, и не связана с усилением меланогенеза. Практическая значимость работы обуславливается выявленными в ходе динамического наблюдения пациентов прогностическими факторами прогрессирования заболевания и созданный алгоритм диагностики и ведения пациентов с множественным и единичным себорейным кератозом. Значимость проведенного исследования подтверждается внедрением результатов исследования в клиническую практику медицинских центров и в учебный процесс кафедр патологической анатомии.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

Автором опубликованы 33 научные печатные работы, в которых достаточно полно отражены основные положения диссертации. 12 статей опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (3 - в международной базе цитирования Scopus).

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы нет, присутствуют незначительные погрешности в оформлении, в частности желательно более подробное описание представленных иллюстраций. Так же было бы лучше более развернуто описать морфологические особенности каждого гистологического типа себорейного кератоза.

Заключение

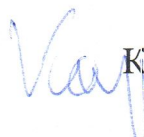
Диссертационная работа Александровой Александры Константиновны «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом. На основании проведенных диссертантом исследований решена актуальная и значимая научная проблема - выявлены патогенетические механизмы развития себорейного кератоза, возможности его злокачественной трансформации, прогностические факторы прогрессирования заболевания, что позволяет более дифференцированно подходить к вопросам диагностики и лечению заболевания.

Диссертация 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

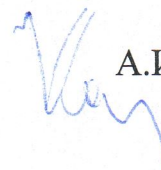
искомой ученой степени по специальностям 14.03.02 - патологическая анатомия и 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Главный научный консультант патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.03.02 – патологическая анатомия, 14.01.12- онкология),
профессор

 Карселадзе Аполлон Иродионович

Согласен на сбор, обработку и хранение персональных данных

 А.И. Карселадзе

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.И. Карселадзе
удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
кандидат медицинских наук

И.Ю. Кубасова



«19» ноября 2020

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
Телефон: +7 (499) 324-24-24
Email: info@ronc.ru