

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Д.В. Бутнару

2020г.



**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)**

Диссертация Александровой Александры Константиновны на тему «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» выполнена на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Александрова Александра Константиновна, 1980 года рождения, гражданство РФ, в 2002 году окончила Кубанскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело».

С 2004г. по 2007г. обучалась в очной аспирантуре в ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», где в 2007г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-морфологические особенности вульгарного ихтиоза при комплексной терапии ретинола пальмитатом и цинка сульфатом» в диссертационном совете Д.208.115.01.

С 2005 года по настоящее время работает в должности врача

дерматовенеролога в медико-санитарной части АО «Корпорация Московский институт теплотехники».

С 2013г по 2016г. Александрова Александра Константиновна обучалась в очной докторантуре на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант: Смольяникова Вера Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №9 от 25.11.2013г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия и 14.01.10 -Кожные и венерические болезни принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена отсутствием единого мнения об этиологии и патогенезе себорейного кератоза. Он является наиболее распространенной доброкачественной эпителиальной опухолью кожи, преимущественно в виде множественных очагов поражения, которые приводят не только к значительному косметическому дефекту, но большинством

исследователей рассматриваются как паранеопластический процесс. Многообразие его клинических и морфологических форм является частой причиной диагностических ошибок (до 75,1% случаев). Кроме имитации себорейным кератозом других доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, в литературе описаны случаи его малигнизации, однако до настоящего момента это является спорным вопросом. Детали контроля его клеточного цикла изучены недостаточно, так как оценка результатов немногочисленных иммуногистохимических исследований приводит к взаимоисключающим выводам. Это является следствием того, что экспрессия основных белков, участвующих в контроле пролиферативного потенциала любой клетки: p53, p63, p16, p27, а также маркера пролиферации Ki-67, наиболее детально была изучена только при определенных гистологических типах себорейного кератоза, на малом количестве материала или с использованием ретроспективного анализа, без учета распространенности и локализации опухолей. Не учтены были так же наличие или отсутствие предполагаемых этиологических факторов заболевания (избыточной инсоляции, инсулинорезистентности, генетической предрасположенности). Крайне скудно в литературе освещены факторы, влияющие на меланогенез в опухолях.

Вышеперечисленные аспекты способствовали определению цели и задач исследования.

Диссертационная работа Александровой А.К. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования», номер государственной регистрации 01.2.011.68237.

Научная новизна

В работе впервые:

-выявлены особенности клинических проявлений себорейного кератоза в зависимости от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена (сахарного диабета 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе). На основании полученных данных предложена клиническая классификация опухолей.

-установлены различия в патогенетических механизмах развития единичного и множественного себорейного кератоза: при единичных опухолях в основе лежит повышение экспрессии p16 в сочетании со слабой экспрессией p63 и EGFR, при множественных отмечается гиперэкспрессия p16, p63 и EGFR.

-определена роль инсулинорезистентности в развитии множественного себорейного кератоза. Доказано, что гиперэкспрессия белков клеточного цикла p16, p63 и EGFR в себорейном кератозе ассоциирована с наличием нарушений углеводного обмена у пациентов и распространенностью опухолей.

-выявлен единый патогенез акантотического, клонального и аденоидного типа себорейного кератоза, учитывая отсутствие значимых различий в экспрессии белков клеточного цикла p53, p63, p16, p27, EGFR и маркера пролиферативной активности Ki-67, что дает возможность объединить их в единую группу обычного (простого) себорейного кератоза в гистологической классификации.

-выявлены патогенетические особенности раздраженного типа себорейного кератоза, проявляющиеся гиперэкспрессией белков клеточного цикла p53, p27, p16 и увеличения пролиферативной активности клеток опухоли, что свидетельствует о риске его злокачественной трансформации.

-определены прогностические факторы прогрессирования СК по результатам клинических и иммуногистохимических исследований: наличие гиперэкспрессии p16, p63, EGFR в опухоли у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена.

- на основании клинических, морфологических и иммуногистохимических исследований установлено, что пигментация себорейного кератоза связана не с усилением меланогенеза под воздействием УФ излучения, а с накоплением пигмента в силу старения клеток опухоли, о чем свидетельствует снижение

экспрессии Melan A в клетках себорейного кератоза по сравнению с окружающим эпидермисом, а так же локализация наиболее пигментированных опухолей на закрытых участках туловища.

-выявлено отсутствие корреляционной связи между степенью выраженности экспрессии EGFR и пролиферативной активностью опухоли (по Ki-67), что свидетельствует о снижении чувствительности клеток себорейного кератоза к влиянию данного фактора роста.

Практическая значимость

Разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов с множественным и единичным себорейным кератозом на основании особенностей клинической картины и морфологических проявлений заболевания. Установлено, что сочетание множественных очагов себорейного кератоза с преимущественным расположением в крупных складках кожи с множественными фиброэпителиальными полипами является основанием для проведения исследований, направленных на поиск у пациентов СД 2 типа или нарушенной толерантности к глюкозе.

На основании результатов иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к p53, p16 и Ki67 определен риск злокачественной трансформации раздраженной формы себорейного кератоза, что обосновывает применение активной хирургической тактики по удалению опухоли с обязательным гистологическим исследованием при ее локализации на открытых участках у пациентов с множественным себорейным кератозом.

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

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Планирование работы, детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, обследование и динамическое наблюдение пациентов с себорейным кератозом, забор материала для гистологического и иммуногистохимического исследования и их проведение, анализ и интерпретация полученных результатов, их статистическая обработка, формулировка научных положений, выводов и практических рекомендаций, а так же написание статей по основным результатам исследования выполнены лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований, обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, базируются на достаточном по числу наблюдений материале. Достоверность полученных данных обеспечивается последовательным и логичным изложением задач исследования, использованием комплекса современных методов исследования, достаточного объема материала, адекватным применением методов статистического анализа, сравнении полученных результатов с актуальными данными современной литературы и их оценкой.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Разработанный автором в результате проведенных исследований алгоритм диагностики себорейного кератоза с учетом особенностей клинической картины и установленные прогностические факторы прогрессирования заболевания используются в практической работе 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 себорейного кератоза, возможности его малигнизации и особенностям нарушений клеточного цикла используются в учебном процессе: на практических занятиях и в лекционном курсе для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России, а так же кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Федерального «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. IV Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2014)
2. XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии» (Москва, 2015)
3. XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2015); XXXIII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: от дерматологии А.И.Поспелова до наших дней-170лет» (Москва, 2016)
4. X Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов (Санкт- Петербург, 2016)
5. Annual International Conference on Research, Education and Teaching by Russian Academics (Афины, Греция, 2016)
6. VI Межрегиональном Форуме "Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики" (Москва,2016);
7. X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2017)
8. 29th European Congress of Pathology (Амстердам, Голландия ,2017) (постерный доклад)
9. XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва,2018).

Этическая экспертиза научного исследования

Исследование было одобрено на заседании этического комитета Сеченовского Университета (протокол №11-13 от 13.11.2013).

Соответствие научной специальности

Указанная область и способы исследования соответствуют специальностям: 14.03.02 – Патологическая анатомия, отрасль науки – медицинские науки (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»; и 14.01.10 -Кожные и венерические болезни, отрасль науки- медицинские науки (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»).

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 33 научные работы, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых Scopus), 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых в Google Scholar, INDEX COPERNICUS, Crossref Wos и др., 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и в зарубежных изданиях:

1. Александрова А.К. Себорейный кератоз: современные представления о

- патогенезе / А.К. Александрова, В.А. Смольянникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – Т.90. – №4. – С. 28-34
2. Александрова А.К. Себорейный кератоз и вульгарные бородавки у пациента с вульгарным ихтиозом / А.К. Александрова, В.А. Смольянникова, А. С. Тertyчный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №4 (146). – С. 150-153
 3. Александрова А.К. Инсулинорезистентность и себорейный кератоз / А.К. Александрова, В.А. Смольянникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №5. – С. 73-78
 4. Александрова А.К. Современные представления о роли в клеточном цикле белков ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p27/ А.К. Александрова, В.А. Смольянникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №1(156). – С. 7-10
 5. Александрова А.К. Особенности экспрессии белка p27 при разных формах себорейного кератоза /А.К. Александрова, Г.И. Суколин, В.А. Смольянникова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. – Т.19. – №5. – С. 283-286
 6. Александрова А.К. Болезнь Хейли-Хейли и множественный себорейный кератоз на фоне инсулинорезистентности: клинический случай /А.К. Александрова, В. А. Смольянникова// Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5 (160). – С. 158-161
 7. Смольянникова В.А. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при наличии инсулинорезистентности у пациентов с себорейными кератомами / В.А. Смольянникова, А.К. Александрова // Архив патологии. – 2017. – Т. 79. – № 4. – С.18-21 (SCOPUS)
 8. Александрова А.К. Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена. /А.К. Александрова, В.А. Смольянникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. №5. – С. 33-38
 9. Смольянникова В.А. К вопросу о морфологических особенностях себорейного кератоза / В.А. Смольянникова, Александрова А.К.// Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8. – №2. – С. 21-

10. Александрова А.К. Особенности пигментации себорейного кератоза / А.К. Александрова, В.А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №3. – С. 10-15
11. Александрова А.К. Гиперэкспрессия белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при сопутствующих нарушениях углеводного обмена /А.К. Александрова, В. А. Смольяникова// Кубанский научный медицинский вестник . – 2019. – Т. 26. – № 4. – С. 18-25
- 12.Смольяникова В.А. Нарушение экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла при себорейном кератозе / В.А. Смольяникова, А.К. Александрова // Архив патологии. – 2020. – Т.82. – № 2. – С.30-34 (SCOPUS)
- 13.Alexandrova A.K. Protein p16 role in seborrheic keratosis/ Alexandra K. Alexandrova, Vera A. Smolyannikova, Varvara A. Filatova, Olga K. Alexandrova // Our Dermatology online journal. – 2016. – Vol.7. – №4.- P.377-380 (Google Scholar, INDEX COPERNICUS, Crossref).
14. Alexandrova A.K. Multiple seborrheic keratosis in a patient with familial benign pemphigus/ Alexandra K. Alexandrova, Vera A. Smolyannikova// Our Dermatology online Journal. – 2017. – Vol. 8. – №3. – P.289-292 (Google Scholar, INDEX COPERNICUS, Crossref).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация Александровой А.К. соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к докторским диссертациям, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертационная работа «Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза» Александровой Александры Константиновны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.02 Патологическая анатомия и 14.01.10 Кожные и венерические болезни.

Заключение принято на расширенной совместной научной конференции кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова и кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

Присутствовало на заседании 24 человека.

Результаты голосования: «за» - 24 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №20 от 10.03.2020г.

Председательствующий на заседании

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

патологической анатомии им. академика А.И. Струкова

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) _____ Коган Е.А.

Согласовано:

Директор Центра аттестации

научно-педагогических работников

_____ Аристер Н.И.