

УПРАВЛЕНИЕ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
(ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, стр.1А Тел. 8-499-140-20-78 e-mail: info@cgma.su

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ФГБУ ДПО «ЦГМА»

к.м.н., доцент

Е.В. Есин

«28»  2021г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Авад Жабер Махмуд Жабер «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10- Кожные и венерические болезни.

Актуальность темы выполненной работы

В последние десятилетия интерес к роли вирусов папилломы человека неуклонно возрастает, что связано 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 в развитии отдельных вариантов немеланоцитарных эпителиальных неоплазий кожи. 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-иницирующими эпигенетическими факторами и прежде всего результатом кумулятивного эффекта ультрафиолетового излучения, т.е. 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.

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 в дерматологии, решение которой будет способствовать дальнейшему пониманию кофакторных взаимосвязей персистирующей папилломавирусной инфекции и степенью

дерматогелиоза в инициации, промоции и прогрессии эпителиальных новообразований кожи. Таким образом, актуальность изучаемой проблемы несомненна.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Диссертационное исследование Авад Жабер Махмуд Жабер имеет большое научное и практическое значение для развития знаний в области дерматовенерологии.

С помощью количественного анализа впервые детально изучена ассоциация доброкачественных, предраковых и злокачественных НЭНК с ВПЧ рода beta. На примере дерматогелиоза 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.

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).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые продемонстрированы прямые корреляционные взаимосвязи наличия высокого уровня интегративной вирусной вирусности 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.

Впервые продемонстрировано, 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-анамнестическими 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.

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

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

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Авад Жабер Махмуд Жабер не вызывает сомнений. Работа проведена на высоком

научно-методическом уровне, в исследовании участвовало достаточное количество обследованных пациентов. Использованные автором молекулярно-генетические методы высоко информативны и имеют высокую научную обоснованность.

Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с немеланоцитарными опухолями кожи. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы и подтверждены проведенным статистическим анализом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Авад Жабер Махмуд Жабер, могут быть широко применены в клинической практике для диагностики и лечения пациентов с немеланоцитарными опухолями кожи.

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

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация Авад Жабер Махмуд Жабер написана в традиционном стиле, представлена на 85 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 120 источников (38 – на русском и 82 – на иностранном языке).

Введение содержит стандартные разделы. Обоснована актуальность темы исследования, сформированы цель и задачи, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы на тему исследования. Подчеркнута значимость проблемы, обусловленная существенным ростом заболеваемости эпителиальными немеланоцитарными опухолями кожи среди населения. Особое внимание уделено влиянию фотостарения как триггерного фактора данных неоплазий, а также роли вирусов папилломы человека в их развитии.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационного исследования. Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования 80 пациентов с эпителиальными немеланоцитарными неоплазиями и 40 здоровых доноров. Пациенты были разделены на две группы по 42 и 38 человек в зависимости от выраженности признаков фотостарения. Здоровые доноры, не имеющие кожных заболеваний, составили группу контроля (n=40). Даны характеристики групп исследования. Используемые автором индексы для объективизации клинической картины, степени выраженности фотостарения соответствуют современному уровню исследования. Применяемый молекулярно-генетический метод исследования ДНК ВПЧ для расчета вирусной нагрузки информативен и имеет высокую научную обоснованность.

В третьей главе представлены результаты клинико-морфологического анализа спектра эпителиальных неоплазий, оценка степени выраженности фотостарения с учетом структуры фототипов пациентов, а также молекулярно-генетической детекции вирусов папилломы человека в образцах кожи пациентов и расчета вирусной нагрузки ДНК ВПЧ во всех вирус-положительных эпителиальных неоплазиях.

В ходе исследования установлено, что максимальное количество баллов по шкале SCINEXA отмечено у пациентов, составивших 1-ю группу $35,02 \pm 0,56$ баллов, что соответствует IV степени фотоповреждений по Глогау - «катастрофической» и значительно превышает таковой показатель степени фотостарения пациентов составивших 2-ю группу $18,8 \pm 1,33$ балла, что соответствует I степени дерматогелиоза по Глогау—«умеренной» и в 2 раза превышен по сравнению с группой контроля $15,7 \pm 1,15$ баллов, при этом средний возраст пациентов данных групп достоверно не отличался. Обнаружено, что в исследуемых образцах пациентов с IV степенью фотостарения, в 1,5-2 раза чаще встречались HPV генотипы видов - $\beta 1$ и $-\beta 2$, а в исследуемых образцах пациентов с I степенью фотостарения встречались все виды HPV генотипов ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$).

В заключении подводятся итоги проведенной научной работы, сопоставляются результаты собственного исследования с данными других авторов, акцентируется внимание на рациональности сформированных задач и методах их достижения.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Авад Жабер Махмуд Жабер соответствуют поставленным задачам, отражают суть запланированного анализа и основываются на анализе достаточного объема клинического материала. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

По результатам проверки диссертационной работы системой Антиплагиат оригинальность составляет 69.72%, самоцитирование 3.41%, цитирование с указанием источника 19.1%. В работе отсутствуют недобросовестные заимствования материала, в том числе в разделах собственных результатов, выводов и практических рекомендаций. Имеющиеся 7.77% заимствований являются цитатами со ссылками на авторов, описанием общепринятых методик, использованных в работе, общепринятыми терминами и клише, выходными данными работ, включенных в список литературы.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, утвержденных перечнем ВАК РФ и 1 работа в журнале, входящим в базу данных Scopus.

Замечания к работе

Отдельные стилистические погрешности не снижают общую положительную оценку диссертации Авад Жабер Махмуд Жабер. Принципиальных замечаний к работе нет.


Заключение

Таким образом, диссертация Авад Жабер Махмуд Жабер «Роль вируса папилломы человека как кофактора развития эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи практической дерматологии - изучение ассоциации спектра немеланоцитарных эпителиальных новообразований кожи (НЭНК) различной степени злокачественности с вирусом папилломы человека у пациентов с дерматогелиозом на основе молекулярно-генетической детекции интегративной вирусной вирографии DNA HPV и разработка алгоритма оценки рисков развития злокачественного потенциала в эпителиальных неоплазиях.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню выполненного исследования диссертационная работа Авад Жабер Махмуд Жабер соответствует требованиям п. 16 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 №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры
25.05.2021 № 5 ФГБУ ДПО ЦГМА

Проректор по учебной работе,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» Управления
делами Президента Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  Л.С. Круглова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кругловой Л.С.
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» Управления
делами Президента Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор  И.В. Зверков

Сведения о ведущей организации: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко,
19 с1А. Телефон: 8-499-140-18-76; e-mail: info@cgma.su; сайт организации:
<http://www.cgma.su/>