

УТВЕРЖДАЮ

Ректор УО «Гомельский
государственный медицинский
университет»

И.О.Стома

16 сентября 2024

ОТЗЫВ

Оппонирующей организации УО «Гомельский государственный медицинский университет» на диссертационную работу Кузьменко-Москвиной Юлии Александровны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лихена», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертационная работа выполнена в рамках инициативной НИР «Определить морфологические особенности основных социально значимых воспалительных, предопухолевых, опухолеподобных и онкологических заболеваний человека с целью установления новых предикторных и прогностических маркеров их течения» (№ ГР 20160476, срок выполнения 2016–2020 гг.).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» от 07.05.2020 г. № 156).

Соответствие содержания диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Ю.А. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лихена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по своей цели, задачам, положениям, выносимым на защиту, использованной методологии, содержанию и выводам полностью соответствует отрасли «медицинские науки» и паспорту специальности «14.03.02 – патологическая анатомия». Полученные результаты в совокупности имеют важное научное и практическое значение,

вносят значительный вклад в диагностику генитального склеротического лишена (СЛ) у взрослых пациентов мужского и женского пола на основании выявленных особенностей патогистологического строения и иммуногистохимического (ИГХ) профиля.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационное исследование Кузьменко-Москвиной Ю.А. направлено на решение актуальной научно-практической проблемы современной дерматопатологии – патогистологической верификации генитального СЛ.

Соискателем внесен значительный вклад в решение актуальной научной проблемы ранней морфологической диагностики генитального СЛ. Автором установлены патогистологические гендерные особенности генитального СЛ и охарактеризована экспрессия ИГХ маркеров (Ki-67, p53 и p16) в зависимости от пола пациентов. Уточнены и систематизированы главные патогистологические признаки СЛ с учетом его гистологической стадии (ранней и поздней). Объем гистологического материала достаточный, в работе применен морфометрический метод исследования. Морфологические особенности удостоверены гистохимическими и ИГХ исследованиями. Правомерность полученных результатов подтверждает статистический анализ.

Детальная оценка патогистологических признаков генитального СЛ, их сравнительная характеристика в зависимости от гистологической стадии заболевания и пола пациентов позволили автору дать достаточно полную и развернутую оценку морфологии СЛ и сделать обоснованные выводы. Научная значимость полученных результатов в сопоставлении с данными литературы не вызывает сомнения.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Соискателем впервые проведена сравнительная гендерная характеристика генитального СЛ. Среди изученной популяции (83 наблюдения вульварного СЛ и 61 случай СЛ полового члена) заболевание у мужчин характеризуется более выраженной степенью изменений со стороны покровного эпителия (главным образом, акантоз, пара- и дискератоз, пилообразные изменения, папилломатоз, сателлитарный клеточный некроз, базальноклеточная атипия и выраженная гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов), а также подлежащей соединительной ткани (более

выраженный воспалительный инфильтрат, частое наличие плазмоцитов и преимущественного плазмоцитарный состав воспалительного инфильтрата с перинеуральным расположением клеток). Более частое наличие в генитальном СЛ у мужчин таких признаков, как акантоз и базальноклеточная атипия могут указывать на более высокий злокачественный потенциал этого заболевания у мужчин по сравнению с женщинами.

Впервые установлена взаимосвязь степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии с гистологической стадией заболевания. В обеих гендерных группах при ранней гистологической стадии СЛ гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов значимо чаще была слабовыраженной и носила очаговый характер, в поздней – выраженной и распространенной. Выявленная закономерность имеет важное практическое значение — при ранней гистологической стадии СЛ требуется большее количество серийных срезов для визуализации очаговых и слабовыраженных изменений, поскольку гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов является одним из ключевых гистологических признаков, необходимых для морфологической верификации генитального СЛ.

Впервые комплексно охарактеризована экспрессия ИГХ маркеров p53, p16 и Ki-67 в изолированном СЛ (без ассоциированной интраэпителиальной неоплазии) для мужской популяции. Установлено, что СЛ полового члена характеризуется гиперэкспрессией p53 (с медианой индекса маркировки 68,3 [34,0-86,0]), высоким индексом пролиферативной активности в базальных отделах покровного эпителия (Me 36,8 [24,0-50,5]) и отсутствием экспрессии p16. Экспрессия Ki-67 выше медианного значения чаще встречается в наблюдениях с плоскоклеточной гиперплазией, базальноклеточной атипией и паракератозом эпителия. Данная закономерность позволяет выявить группу пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития предракового поражения.

Впервые проведена сравнительная гендерная характеристика экспрессии ИГХ маркеров p53, p16 и Ki-67 в изолированном СЛ (без ассоциированной интраэпителиальной неоплазии). Показано, что генитальный СЛ у мужчин по сравнению с женской популяцией отличается более высоким индексом пролиферативной активности (Ki-67) (Me 36,8 [24,0-50,5] и Me 10,0 [4,5-18,0] соответственно), в том числе при наличии в дерматозе гистологических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации СЛ, а именно: плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии. Выявленная особенность позволяет предположить о более высоком злокачественном потенциале СЛ у мужчин по сравнению с женщинами.

Сформулированные в диссертационной работе Кузьменко-Москвиной Ю.А. заключительные выводы и рекомендации по практическому использованию результатов основаны на анализе достаточного объема клинического материала с использованием современных методов исследования. При подготовке диссертационного исследования использованы адекватные методы статистического, морфометрического и корреляционного анализа.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Ю.А. на тему «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена» соответствует требованиям пункта 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Диссертационная работа изложена на 131 странице печатного текста, содержит 43 таблицы и 33 рисунка. Библиографический список включает 175 источников.

Научная квалификация Кузьменко-Москвиной Ю.А. соответствует искомой ученой степени. Автор выполнил диссертационное исследование, в котором показана его научная новизна, определены цель и задачи исследования. На основании полученных данных сформулированы выносимые на защиту положения и пункты заключения. Высокий уровень диссертационного исследования подтверждается использованием гистологического, гистохимического, ИГХ, морфометрического и статистического методов исследования.

Основные положения диссертационной работы были представлены в виде докладов на различных научных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, общим объемом 7,85 авторских листа: 13 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь, 4 тезиса доклада, 2 тезиса материалов конференции/съезда, 1 инструкция по применению. Тематика опубликованных работ соответствует основным положениям, выносимым на защиту.

В автореферате полностью раскрыто содержание диссертации. Оформление автореферата соответствует требованиям ВАК, изложенным в «Инструкции по оформлению диссертации и автореферата», утвержденной постановлением Президиума ВАК Республики Беларусь.

Таким образом, анализ представленной диссертационной работы и автореферата показал, что по теме, степени научной новизны, достоверности и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена» соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Результаты, которые могут найти применение и конкретные рекомендации по их использованию

Выполненное диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

По результатам исследования разработана инструкция по применению «Метод морфологической диагностики заболеваний вульвы, сопровождающихся лейкоплакией», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 29.09.2023 г, регистрационный номер 042-0523.

Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены в учебный процесс в УО «Белорусский государственный медицинский университет», а также практическое здравоохранение (УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», г. Минск, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами президента Республики Беларусь, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»).

Результаты исследования морфологического строения генитального СЛ могут быть использованы для изучения потенциала к неопластической трансформации данного дерматоза и служить критерием морфологической диагностики СЛ ранней гистологической стадии. Данные исследования позволят повысить удельный вес патогистологически верифицированных случаев СЛ в целом, а также на его ранней гистологической стадии. Полученные данные могут стать основой для выделения группы пациентов, находящихся в группе повышенного риска неопластической трансформации СЛ, что позволит осуществлять необходимое клиническое ведение таких пациентов и минимизирует риск развития осложненных форм СЛ с возможностью выявления озлокачествления дерматоза уже на стадии предракового поражения.

Материалы представленной работы могут использоваться в учебном процессе для расширения фундаментальных знаний студентов высших учебных заведений медицинского профиля для углубления знаний о данном заболевании.

Замечания по диссертации:

1) Автор использует большое количество крупных таблиц в тексте диссертации, которые возможно было переместить в приложение.

2) Автор использует русскоязычные акронимы таких патологических процессов, как интраэпителиальная неоплазия (ИН) и плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (ПИП), затрудняющих чтение диссертации, поскольку в практической работе принято использовать англоязычные сокращения.

Сделанные замечания носят частный характер, относятся, главным образом, к техническим недочетам и не затрагивают сути работы, не влияют на научную значимость диссертации. Имеющиеся в тексте диссертации единичные опечатки и орфографические неточности несколько не влияют на научную и практическую значимость диссертационного исследования и объективность представленных выводов. По содержанию предоставленного материала, структуре работы, адекватности использованных подходов и методов, стилю изложения, характеру обсуждения результатов и содержанию выводов замечания отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Ю.А. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена» является квалификационным законченным исследованием. По объему, теме, научной новизне, уровню выполнения и значимости полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, а Кузьменко-Москвина Ю. А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, за:

1) Установление особенностей генитального СЛ с учетом гистологической стадии дерматоза, а именно взаимосвязи слабовыраженной и очаговой гидропической дистрофии базальных кератиноцитов с ранней гистологической стадией СЛ ($F=0,04$, $p=0,018$ у мужчин и $F=0,04$, $p=0,008$ у

женщин), что требует выполнения большего количества серийных гистологических срезов для верификации диагноза генитального СЛ.

2) Впервые проведенную сравнительную гендерную характеристику морфологического строения СЛ и установление значимых гендерных различий в морфологии заболевания, более частое сопровождение СЛ полового члена плоскоклеточной гиперплазией ($\chi^2=29,9$, $p<0,001$) и базальноклеточной атипией ($\chi^2=19,3$, $p<0,001$) — гистологическими признаками, ассоциированными с более высоким риском неопластической трансформации СЛ.

3) Впервые проведенную комплексную оценку ИГХ профиля с маркерами p53, p16 и Ki-67 в изолированном генитальном СЛ у мужчин и установление гиперэкспрессии p53 (Me индекса маркировки p53 68,3 [34,0-86,0]), высокого индекса пролиферативной активности покровного эпителия (Me 36,8 [24,0-50,5]) и отсутствие экспрессии p16 при СЛ полового члена. При этом индекс пролиферативной активности был значимо выше медианного значения в наблюдениях с плоскоклеточной гиперплазией ($U=89,0$, $p=0,009$), базальноклеточной атипией ($U=108,0$, $p=0,014$) и паракератозом эпителия ($U=44,0$, $p<0,001$).

4) Впервые проведенное сравнение ИГХ экспрессии p53 и Ki-67 с учетом пола пациентов и определением значимых гендерных различий в индексе пролиферативной активности, включающих:

- Значимо более высокие значения Ki-67 в покровном эпителии у мужчин, чем у женщин (Me 36,8 [24,0-50,5] у мужчин и Me 10,0 [4,5-18,0] соответственно, $U=272,5$, $p<0,001$).

- Значимо более высокие значения Ki-67 в покровном эпителии у мужчин в наблюдениях с плоскоклеточной гиперплазией ($U=38,0$, $p<0,001$), базальноклеточной атипией ($U=3,0$, $p=0,002$), а также паракератозом ($U=54,0$, $p<0,001$) и дискератозом ($U=38,0$, $p<0,001$), базально-супрабазальной митотической активностью, без атипичных форм ($U=10,0$, $p=0,006$) и эозинофилами в составе воспалительного инфильтрата ($U=20,5$, $p=0,001$), в сравнении с женской популяцией.

В обеих гендерных группах наблюдалась избыточная экспрессия p53 с Me индекса маркировки 68,3 (34,0-86,0) у мужчин и 68,5 (45,5-89,0) – у женщин.

Отзыв о диссертации обсужден и одобрен на научном собрании сотрудников кафедры УО «Гомельский государственный медицинский университет», проведенном согласно приказу ректора университета № 01-ас

от 06.09.2024 г. (протокол № 15 от 16 сентября 2024) на основе устного доклада соискателя, заключения эксперта и обсуждения диссертации.

На заседании присутствовали 15 человек, из них 1 доктор наук и 10 кандидатов наук. Результаты голосования: «за» – 11 человек, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет. В голосовании принимали участие только остепененные члены научного собрания.

Председатель научного собрания:

доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»
к.м.н., доцент

Э.А. Надыров

Эксперт:

заведующий кафедрой патологической анатомии
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»
к.м.н., доцент

Л.А. Шибанова

Секретарь:

доцент кафедры патологической анатомии
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»
к.м.н.

Г.В. Тищенко

Подписи Э.А. Надырова, Л.А. Шибановой и Г.В. Тищенко удостоверяю

инициалы по секрету Г.В. Тищенко

