

## ОТЗЫВ

официального оппонента --доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории клинической морфологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» Пашкевич Людмилы Антоновны на диссертационную работу Кузьменко-Москвиной Юлии Александровны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки.**

На основании предоставленной рукописи диссертации, автореферата, научных публикаций по теме исследования проведен анализ научной значимости диссертационной работы Кузьменко-Москвиной Юлии Александровны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и посвящена актуальному вопросу современной дерматоморфологии: изучению патогистологических и иммуногистохимических особенностей генитального склеротического лишена, поиску гендерных различий и ранних признаков возможной опухолевой трансформации, позволяющих более точно диагностировать и прогнозировать течения данного заболевания. Это соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.03.02 — патологическая анатомия (соответствие пунктам 3.1 и 3.3 паспорта данной специальности), по которой она представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, что подтверждается поставленной целью и задачами проведенного исследования, а также полученными автором результатами, положениями, выносимыми на защиту, и заключением.

**Актуальность работы.** Генитальный склеротический лишень – распространенный хронический дерматоз кожи и слизистых оболочек наружных половых органов у мужчин и женщин, который клинически манифестирует лейкоплакией, зудом и неизбежно прогрессирует, приводя к рубцеванию гениталий и грубым анатомическим изменениям аногенитальной области. Не менее важным аспектом хронического течения и прогрессии ГСЛ является его способность к злокачественной трансформации. С учетом вышеизложенного, своевременная морфологическая верификация диагноза имеет определяющее значение для пациента и дальнейшего сохранения

качества его жизни. По данным зарубежных авторов на сегодняшний день сохраняется проблема гиподиагностики ГСЛ как на клиническом этапе, так и на этапе патогистологической верификации. С одной стороны, это связано с использованием врачами разных специальностей неунифицированной, часто устаревшей терминологии, с другой – отсутствием четких критериев морфологической диагностики ГСЛ, особенно на его ранней гистологической стадии, а также с учетом гендерных гистологических особенностей дерматоза и характера экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности. Изучение ГСЛ, направленное на поиск новых данных о патогистологических особенностях ГСЛ, в том числе с точки зрения гендерного сравнения, его злокачественном потенциале, диагностически значимом ИГХ спектре дерматоза представляется важным и актуальным.

Поставленная соискателем цель исследования – установление гендерных клиничко-патогистологических особенностей, потенциала к неопластической трансформации, характера экспрессии ряда маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности (p53, p16, Ki-67) при ГСЛ вполне обоснована и адекватна.

Полученные в ходе работы данные аргументируют целесообразность их внедрения в практическое здравоохранение, что бесспорно будет способствовать повышению доли верифицированных диагнозов ГСЛ врачами-патологоанатомами.

Тема представленной диссертационной работы 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).

Таким образом, диссертация Кузьменко-Москвиной Ю.А. не вызывает сомнений в своей актуальности как в научном, так и в практическом отношении.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту.** Сопоставительный анализ научных результатов исследования с ранее известными данными показал оригинальность исследования.

Соискателем впервые в Республике Беларусь обозначена проблема гиподиагностики ГСЛ на клиническом и патоморфологическом этапах, проведен системный клиничко-морфологический анализ ГСЛ, который позволил получить значимые научные и практические результаты, с последующей формулировкой положений диссертации, выносимых на защиту.

Автором впервые проведен гендерный сравнительный анализ частоты встречаемости ГСЛ в безвыборочном биопсийном (операционном) материале полового члена и вульвы взрослых пациентов с установлением доли первично диагностированных случаев дерматоза на клиническом и патогистологическом этапах диагностики.

На основании детального изучения морфологического строения ГСЛ показано достоверное различие степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия при ранней и поздней гистологических стадиях ГСЛ в обеих гендерных группах.

Установлены значимые гендерные различия патогистологического строения СЛ полового члена и вульвы, которые дополняют и расширяют имеющиеся критерии морфологической диагностики ГСЛ.

Соискателем охарактеризован спектр экспрессии маркеров p53, p16 и Ki-67 в изолированном ГСЛ у мужчин и женщин с выявлением его гендерных особенностей.

Определена частота встречаемости предраковых процессов (интраэпителиальной неоплазии полового члена/плоскоклеточного интраэпителиального поражения вульвы) на фоне ГСЛ и установлены гендерные гистологические особенности изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией ГСЛ.

Кроме того, новизна исследования состоит в разработке автором алгоритма патогистологического исследования биопсийного (операционного) материала кожи и слизистых, направленного на повышение уровня диагностики ГСЛ и существенно улучшающего верификацию дерматоза на патогистологическом этапе.

Таким образом, степень новизны полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту, соответствуют необходимым требованиям ВАК к диссертационному исследованию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Соискатель степени кандидата медицинских наук Кузьменко-Москвина Ю.А. четко сформулировала цель и задачи исследования, обосновала методы для их реализации, определила достаточный объем материала для ответа на поставленные вопросы, со знанием изучаемой проблемы интерпретировала полученные результаты и представила окончательное заключение, в котором изложила результаты собственного завершеного научного исследования, содержащего новые данные, позволяющие решить актуальную научно-практическую проблему современной дерматопатологии – повышение уровня диагностики ГСЛ.

Диссертационное исследование выполнено на репрезентативном биопсийном (операционном) материале кожи и слизистой оболочки генитальной области, полученном от 144 пациентов мужского и женского пола. Объем наблюдений, применение соответствующих современных морфологических методов исследования, статистической обработки полученных результатов не оставляют сомнения в обоснованности и достоверности научных положений, выдвигаемых автором, а также выводов и практических рекомендаций.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации с указанием рекомендаций по их использованию.** Научная значимость диссертации подтверждается новизной результатов исследования, полученных на основании глубокого изучения патогистологических и ИГХ особенностей ГСЛ с учетом гендерной принадлежности пациентов.

Автором установлено, что ГСЛ является наиболее частым дерматозом (42,3% среди мужчин и 53,3% среди женщин) в структуре исследованного материала, чаще встречается в женской популяции, у мужчин развивается в более молодом возрасте и в обеих гендерных группах диагностируется преимущественно в поздней гистологической стадии. Доля первично диагностированных случаев дерматоза у обоих полов значительно ниже на клиническом этапе в сравнении с патогистологическим, что указывает на необходимость выполнения биопсии для повышения уровня его диагностики.

Выявленная в ходе работы взаимосвязь степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базальных эпителиоцитов с учетом гистологической стадии дерматоза требует более детального изучения серийных гистологических срезов для выявления очаговой слабовыраженной гидропической дистрофии, характерной для ранней гистологической стадии заболевания.

Детальный анализ морфологических признаков ГСЛ с учетом пола пациентов позволил установить, что у мужчин в отличие от женщин дерматоз характеризуется более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителиоцитов, воспалительной реакции стромы и более высокой частотой встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии эпителия – классических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации. Выявленные при ГСЛ плоскоклеточная гиперплазия и базальноклеточная атипия эпителия должны учитываться врачом при выборе лечебной тактики на клиническом этапе.

Проведенная соискателем комплексная оценка экспрессии белков p53, p16 и Ki-67 в изолированном ГСЛ продемонстрировала схожий ИГХ спектр вне зависимости от пола пациента в виде гиперэкспрессии p53, отсутствию

экспрессии p16 и у мужчин по сравнению с женщинами более высокий уровень экспрессии Ki-67. При ГСЛ полового члена повышенная пролиферативная активность эпителиоцитов прямо коррелирует с гиперэкспрессией p53 в наблюдениях с базальноклеточной атипией и повышенной митотической активностью без атипичных форм. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о более высоком потенциале неопластической трансформации ГСЛ у пациентов мужского пола.

Автором также определена частота встречаемости предраковых процессов на фоне генитального СЛ и установлены гендерные гистологические различия изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией генитального СЛ.

Практическая значимость работы определяется разработкой алгоритма гистологического исследования биоптатов вульвы и полового члена, позволяющего повысить уровень верификации ГСЛ, а также утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод морфологической диагностики заболеваний вульвы, сопровождающихся лейкоплакией» (рег. № 042-0523). Результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение (3 акта о внедрении) и учебный процесс (1 акт о внедрении).

Ключевые результаты данной работы имеют важное экономическое и социальное значение. Использование научных положений и практических рекомендаций, разработанных автором для повышения уровня диагностики ГСЛ, будет способствовать своевременной патогистологической верификации рассматриваемого заболевания, исключению необоснованного назначения лекарственных препаратов, значительному уменьшению финансовых затрат на лечение этих пациентов, предотвращению прогрессии дерматоза с развитием выраженных рубцовых осложнений и нарушений мочеполовой функции пациентов, что окажет положительное влияние на общественное здравоохранение, повышая его эффективность и доступность.

**Полнота опубликования основных положений и результатов диссертации в научной печати.** Основные научные результаты диссертационного исследования опубликованы до предварительной экспертизы в научных изданиях, включенных в перечень изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертации.

Основные результаты диссертации изложены в 20 печатных работах, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (2 из них подготовлены соискателем единолично), 1 – в англоязычном рецензируемом журнале. Кроме того, опубликовано 6 тезисов в сборниках научных трудов и материалах конференций/съезда. Результаты исследования

также нашли отражение в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Общий объем публикаций составляет 7,85 авторских листа. Публикации полностью отражают все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту.

Научные результаты были представлены и обсуждены на республиканских, международных научных и научно-практических форумах (9 выступлений).

Анализ опубликованных работ позволяет утверждать, что требования ВАК Республики Беларусь, предъявляемые к публикациям результатов диссертационного исследования для получения ученой степени кандидата медицинских наук выполнены в полном объеме.

**Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.** Представленная диссертация построена традиционно, структурирована и включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, библиографический список и приложения (1 инструкция по применению и 4 акта о внедрении). Каждая глава заканчивается выводами. Работа изложена на 131 странице компьютерного текста, включает 43 таблицы и 33 рисунка. Библиографический список содержит 9 русскоязычных и 166 зарубежных источников, а также 20 собственных публикаций соискателя.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту. Основные материалы диссертации отражены в автореферате, общая характеристика исследования и заключение идентичны по содержанию диссертации.

Текст диссертации и автореферата оформлен с учетом всех требований пунктов 24-26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. (в редакции Указов Президента Республики Беларусь от 01.12.2011 г. №561, от 30.12.2011 г. №621, от 16.12.2013 г. №560).

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.** Исходя из анализа представленных материалов можно сделать вывод о том, что Кузьменко-Москвина Ю.А. умеет правильно формулировать цель и задачи, грамотно проводить патогистологические исследования, анализировать полученные данные и делать из них выводы. Автором проведен анализ, систематизация и статистическая обработка полученных данных, а также описание полученных результатов исследования, написание и оформление

диссертационной работы, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами. Выдвинутые на защиту научные положения, выводы диссертации являются результатом самостоятельных исследований соискателя.

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.).

Уровень научной и профессиональной подготовки Кузьменко-Москвиной Ю.А. соответствует научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Замечания и вопросы.**

При рецензировании данной диссертации принципиальных замечаний нет. Имеющиеся некоторые стилистические погрешности в изложении материала не являются принципиальными, не снижают важности и научно-практического значения, выполненного автором исследования.

**Заключение:** диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Юлии Александровны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Совет по защите диссертаций Д 03.18.04 учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», является завершённой квалификационной научной работой, выполненной автором самостоятельно по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия на высоком методическом уровне. В работе представлены новые научные данные, касающиеся гендерных патогистологических особенностей строения и ИГХ спектра ГСЛ. Выполненное исследование направлено на решение важной научно-практической проблемы современной дерматопатологии – повышение уровня диагностики ГСЛ на патогистологическом этапе верификации дерматоза.

По своей цели, содержанию и новизне научных положений, социальной и практической значимости представленная диссертационная работа соответствует Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь и требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук за:

1. определение частоты встречаемости ГСЛ в безвыборочном биопсийном (операционном) материале полового члена и вульвы взрослых пациентов, а также частоты выявления дерматоза на клиническом и патогистологическом этапах диагностики;
2. установление взаимосвязи степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия с гистологической стадией ГСЛ;
3. детальную характеристику гистологических признаков ГСЛ и выявление гендерных особенностей морфологического строения дерматоза полового члена и вульвы;
4. определение частоты встречаемости предраковых процессов на фоне ГСЛ и установление гистологических гендерных различий изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией ГСЛ;
5. характеристику спектра экспрессии маркеров p53, p16 и Ki-67 в изолированном ГСЛ у мужчин и женщин с выявлением его гендерных особенностей.

Не возражаю против размещения настоящего отзыва на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Официальный оппонент**  
главный научный сотрудник  
клинической морфологии  
государственного учреждения  
«Республиканский  
научно-практический центр  
травматологии и ортопедии»  
д.м.н., профессор



Л.А. Пашкевич

Подпись 

удостоверяю  
Ведущий специалист по кадрам  
РНПЦ травматологии и ортопедии

