

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой дерматовенерологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Хворика Дмитрия Федоровича 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 содержания диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Ю.А. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по своему названию, содержанию, поставленным цели и задачам, выносимым на защиту положениям и сделанным в результате проведенных исследований выводам, а также использованной методологии соответствует специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и отрасли «медицинские науки».

Выбор объекта исследования обусловлен тяжестью клинического течения и трудностями своевременной диагностики генитального склеротического лишена (ГСЛ). Это обуславливает необходимость разработки схемы дифференцированной диагностики, что позволит своевременно верифицировать диагноз, облегчит терапевтическую тактику и приведет к длительной ремиссии заболевания у пациентов. Предметом исследования были биопсийный и операционный материал кожи и слизистых изученный с помощью морфологического, морфометрического, гистохимического и иммуногистохимического методов лабораторной диагностики.

Тщательный анализ положений, выносимых на защиту, показал, что они полностью соответствуют паспорту заявляемой специальности – 14.03.02 – патологическая анатомия, так как в них содержатся все разделы вышеуказанной специальности: определена частота встречаемости, возрастные, гендерные особенности ГСЛ в биопсийном материале вульвы и полового члена; проведена оценка частоты выявления дерматоза на клиническом и патогистологическом этапах диагностики; выявлены патогистологические особенности ГСЛ с учетом гистологической стадии дерматоза и пола пациентов, определена частота встречаемости «классических

патогистологических признаков», ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза; проведен сравнительный анализ и выявлены особенности экспрессии маркеров p53, Ki-67 и p 16 в изолированном и сочетанном с интраэпителиальной неоплазией ГСЛ.

Актуальность темы диссертации

Склеротический лихен (СЛ) является наиболее частым аногенитальным мукокутаным воспалительным дерматозом, с которым пациенты взрослого возраста обращаются к врачу-дерматовенерологу, поскольку данное заболевание сопровождается нарушением качества жизни и проявляется такими клиническими симптомами, как зуд, повышенная чувствительность к механическому воздействию и, как следствие, травматизация и кровоточивость кожи и слизистой оболочки наружных гениталий. Данное заболевание носит хронический характер, прогрессирует с развитием рубцовых изменений, приводящих к синехиям или стенозу естественных отверстий наружных половых органов у мужчин и женщин. На сегодняшний день диагноз ГСЛ основывается на клинико-морфологических признаках, однако ключевую роль в его верификации играет патогистологическое исследование. Правильная интерпретация биоптата, взятого в начале заболевания, позволяет своевременно назначить лечение данным пациентам, а также снижает риск развития осложнений, связанных с тяжелыми анатомическими изменениями наружных половых органов, в будущем.

Актуальность диссертационной работы Кузьменко-Москвиной Ю.А. определяется поиском новых данных, направленных на решение проблемных вопросов прецизионной патогистологической верификации ГСЛ. Низкий уровень морфологического подтверждения СЛ, его гендерные особенности и потенциал к опухолевой трансформации по-прежнему остаются предметом споров и дискуссий в мировом научном сообществе. Особого внимания заслуживает способность ГСЛ к озлокачествлению, причем биопсия имеет решающее значение в раннем выявлении данного процесса.

Определенная автором цель исследования, которая заключалась в установлении гендерных клинико-патогистологических особенностей, потенциала к неопластической трансформации, характера экспрессии ряда маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности (p53, p16, Ki-67) при ГСЛ, является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес.

Выявленные автором морфологические особенности ГСЛ на его ранней гистологической стадии имеют важное прикладное значение и могут

использоваться в практической работе врача-патологоанатома, что будет способствовать повышению уровня диагностики заболевания.

Важной частью работы является морфологическая и иммуногистохимическая характеристика ГСЛ не только с учетом пола пациента, но и в сравнительном аспекте. По результатам работы соискателем установлен ряд значимых различий в морфологии и спектре экспрессии ряда маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности (p53, p16, Ki-67) СЛ полового члена и вульвы, более глубокое изучение которых, несомненно, станет перспективным направлением в будущем.

Таким образом, своевременное установление нозологического диагноза важно ввиду хронического и прогрессирующего течения дерматоза, а также его злокачественного потенциала, что требует дальнейшего изучения и поиска научно-обоснованных решений, которые, в конечном итоге, позволят повысить качество ранней диагностики данной патологии и обеспечить рациональный выбор терапии.

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).

В связи с вышеуказанным диссертационное исследование Кузьменко-Москвиной Ю.А. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена» является актуальным и своевременным для здравоохранения Республики Беларусь.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Результаты рецензируемой диссертационной работы позволяют решить важную научно-практическую задачу – повысить эффективность ранней диагностики ГСЛ путем внедрения разработанного автором алгоритма гистологического исследования биопсийного и операционного материала кожи и слизистых.

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в:

установлении частоты встречаемости ГСЛ в структуре безвыборочного биопсийного материала полового члена и вульвы взрослых пациентов на клиническом и патогистологическом этапах диагностики;

доказательстве взаимосвязи степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия с гистологической стадией дерматоза;

определении гистологических особенностей ГСЛ с учетом пола пациентов;

установлении частоты встречаемости интраэпителиальной неоплазии на фоне ГСЛ и выявлении гистологических различий изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией ГСЛ с учетом пола пациента;

проведении комплексного сравнительного анализа экспрессии маркеров p53, Ki-67 и p16 в ГСЛ полового члена и вульвы.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту, полностью соответствует требованиям ВАК к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование реализовано на большом клиническом материале. Изучение материала выполнено на репрезентативном биопсийном и операционном материале кожи и слизистой оболочки генитальной области в виде гистологических препаратов и парафиновых блоков, а также направлений на патогистологическое исследование с достаточным количеством наблюдений 144 пациента мужского и женского пола.

Методология проведенного исследования обоснована и адекватна поставленным задачам и цели. Исследуемые группы сформированы с учетом объективных критериев включения и исключения. Полученный большой клинико-гистологический материал обработан статистически и проведен всесторонний его анализ. Полученные результаты достоверны и убедительны. Сформулированные выводы обоснованы, логично вытекают из содержания работы и в полной мере отражены в научных положениях, выносимых на защиту. Практические рекомендации подтверждаются инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь и актами внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная и практическая значимость исследования определяется в детализации гендерных морфологических и иммуногистохимических (маркеры p53, Ki-67, p16) особенностей ГСЛ.

Соискателем впервые проанализирована частота встречаемости ГСЛ в биопсийном и операционном материале наружных половых органов у взрослых пациентов и установлено, что заболевание значимо чаще диагностируется на патогистологическом, чем на клиническом этапе.

Характеристика морфологических проявлений дерматоза в зависимости от его гистологической стадии имеет принципиальное значение при верификации дерматоза на ранней стадии целесообразно использовать серийные гистологические срезы биоптатов (операционного материала) для обнаружения очаговой слабовыраженной гидропической дистрофии базального слоя эпителия, как диагностически значимого гистологического признака. Автор продемонстрировал, что СЛ полового члена, в сравнении с вульварным дерматозом отличается более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителия и воспалительной реакцией в строме, а также более высокой частотой встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии эпителия – классических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации. Выявленные на патогистологическом этапе в очагах ГСЛ гистологические признаки, ассоциированные с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза, следует отразить в патогистологическом заключении и учитывать при ведении пациентов с данной патологией на клиническом этапе. Установленный автором спектр экспрессии изученных маркеров при изолированном ГСЛ среди пациентов мужского и женского пола в виде схожего характера экспрессии p53 (гиперэкспрессия) и p16 (отсутствие экспрессии), но отличающегося достоверно более высоким индексом пролиферативной активности (Ki-67) при СЛ полового члена в сравнении с вульварным дерматозом, может косвенно свидетельствовать о более высоком потенциале к его неопластической трансформации у пациентов мужского пола.

Результаты исследования в форме инструкции по применению «Метод морфологической диагностики заболеваний вульвы, сопровождающихся лейкоплакией» внедрены в практическую работу учреждений здравоохранения (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») и учебный процесс учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Несмотря на то, что экономическая целесообразность в работе не рассчитывалась, однако использование алгоритма гистологического исследования биопсийного и операционного материала кожи и слизистых будет способствовать ранней диагностики ГСЛ, дальнейшей оптимизации терапии за счет исключения необоснованного потребления лекарственных средств и уменьшения расходов государственного бюджета на их закупку.

Высокая социальная значимость проведенного исследования заключается в сохранении качества жизни пациентов за счет своевременной верификации ГСЛ, которая будет способствовать назначению соответствующей адекватной терапии и предотвращать развитие «запущенных» форм заболевания с выраженным рубцеванием, деформацией наружных половых органов и нарушением мочеполовой функции пациентов.

Опубликование результатов диссертации в научной печати

Требования по полноте изложения в опубликованных работах научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены в полном объеме.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (в том числе 2 единолично), из них 12 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 – в англоязычном рецензируемом журнале; 4 тезиса доклада, в том числе в англоязычных рецензируемых журналах – 3; материалов конференций/съездов – 2. Общий объем публикаций составил 7,85 авторских листов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Результаты диссертационного исследования также достаточно широко представлены на научных конференциях и съездах на республиканском и международном уровнях (всего 9 докладов)

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации изложена на 131 странице компьютерного текста, содержит 43 таблицы и 33 рисунка, состоит из введения, общей характеристики работы, имеет 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждения

полученных результатов), заключение, библиографический список и приложения. Библиографический список включает 175 источников (9 русскоязычных и 166 иностранных) и 20 собственных публикация соискателя. Заключение состоит из выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают результаты проведенной научной работы. Диссертация изложена хорошим литературным языком, достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы и основным положениям, которые выносятся на защиту. Основные материалы диссертации отражены в автореферате, общая характеристика работы и заключение идентичны по содержанию диссертации.

В целом диссертация Ю.А. Кузьменко-Москвиной представляет законченное самостоятельное научное исследование, которое может быть полезным для врачей: патологоанатомов, дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов.

Выполнение требований пунктов 24-26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

При написании и оформлении диссертации и автореферата автором соблюдены все требования 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

Диссертационная работа Кузьменко-Москвиной Ю.А. представляет собой завершенную квалификационную научно-исследовательскую работу, выполненную самостоятельно на высоком научном и методологическом уровне и решающую важную научно-практическую задачу в области морфологической диагностики ГСЛ. Анализ материалов представленной диссертации, свидетельствует о том, что соискатель способна самостоятельно разрабатывать концепцию исследования, проводить объективный анализ литературных данных, определять адекватные поставленным задачам методологические подходы, грамотно интерпретировать полученные

результаты и доступно излагать их, что говорит о высокой степени компетентности автора в изучаемой области

Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций и выступлений с докладами по теме диссертации на научных форумах, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

Замечания по диссертационной работе

При ознакомлении с текстом диссертации на этапе оппонирования возникли замечания, которые не являются принципиальными и в целом не влияют на высокую общую оценку диссертации:

1. В тексте диссертации автор использует русскоязычные аббревиатуры для названий научных мировых сообществ (например, ЕАУ, МОИЗВВ) и отдельных патологических процессов (например, ПоИН, ПИП), которые общепринято на практике сокращать в англоязычном варианте (EAU, ISSVD, PeIN, SIL, соответственно), что затрудняет чтение и восприятие излагаемого материала.

2. В области применения правильно следовало бы указать не дерматология, а дерматовенерология.

3. Учитывая тот факт, что врачи-дерматовенерологи являются одними из первых, к которым пациенты взрослого возраста обращаются за консультативной помощью, следовало бы внедрить полученные диссертантом результаты в учреждения здравоохранения соответствующего профиля.

4. В библиографическом списке имеются единичные ссылки на источники прошлого столетия.

5. На мой взгляд, таблица 3 автореферата является малоинформативной и тяжело поддается восприятию.

Заключение

Диссертация Кузьменко-Москвиной Юлии Александровны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лихена» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, посвященной актуальной проблеме современной дерматопатологии, а именно поиску новых данных, направленных на решение проблемных вопросов прецизионной патогистологической верификации ГСЛ.

Обоснованность выводов и современный методологический уровень выполнения представленной диссертационной работы, в совокупности с врачебным профессионализмом диссертанта позволяют утверждать, что Кузьменко-Москвина Ю.А. соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п. 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» – в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Кузьменко-Москвиной Ю.А. за:

- установление частоты встречаемости ГСЛ в структуре биопсийного материала и определение доли первично диагностированных случаев дерматоза на клиническом и патогистологическом этапах диагностики;

- представление сравнительной патогистологической характеристики степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базальных кератиноцитов в зависимости от стадии дерматоза;

- выявление гендерных особенностей гистологического строения ГСЛ, заключающихся в более выраженной степени альтеративно-пролиферативных изменений эпителия и воспалительной реакции в строме, а также более высокой частоте встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии эпителия полового члена в сравнении с вульвой при ГСЛ;

- установление частоты встречаемости интраэпителиальной неоплазии на фоне ГСЛ и выявление гистологических различий изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией ГСЛ в зависимости от пола пациента;

- определение спектра экспрессии маркеров p53, p16 и Ki-67 в изолированном склеротическом лихене полового члена и вульвы с установлением гендерных различий в характере экспрессии маркера Ki-67.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой дерматовенерологии
учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»
доктор медицинских наук, профессор

Хворика Д.Ф.
заверяю
отдела кадров
«Гродненский
университет»
А.Лесикова
20.04.24 г.

Д.Ф. Хворик