

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И.Вернадского»
д.м.н., профессор

Кубышкин А.В.

2022 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» на диссертацию Провизиона Антона Николаевича на тему «Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению больных с эпителиальными пролиферациями кожи, обусловленными вирусом папилломы человека», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность для науки и практики

Диссертационная работа Провизиона Антона Николаевича посвящена актуальной проблеме, имеющей существенное значение для дерматовенерологии – разработке персонифицированной стратегии ведения и повышения эффективности лечения больных себорейным кератозом на основании комплексного клинико-эпидемиологического, биофизического, иммуногенетического анализа. Себорейный кератоз – доброкачественная эпителиальная пролиферация кожи, распространенность которой увеличивается с возрастом, достигая 100% в популяции лиц старческого возраста. Резкий рост уже имеющихся или вспышкообразное появление новых очагов на фоне уже существующих многими авторами расценивается как паранеопластический синдром. Гетерогенность клинических форм себорейного кератоза и способность мимикрировать различные опухоли кожи вызывают диагностические трудности. Несмотря на

имеющиеся работы, остаются дискуссионными вопросы о роли в патогенезе себорейного кератоза генетической предрасположенности, метаболических и иммунологических нарушений, чрезмерной инсоляции, а также влиянии на его клинику сопутствующей соматической патологии. С развитием косметологии и эстетической медицины себорейный кератоз, особенно множественные очаги на открытых участках тела, расценивают как сугубо возраст-ассоциируемый эстетический дефект, обсуждая лишь эффективность применения различных деструктивных методов, игнорируя возможные взаимосвязи с соматической патологией, что в последующем может обуславливать рецидивы себорейного кератоза и, нередко, позднюю диагностику серьезных заболеваний. В связи с этим представляется обоснованным и актуальным разработка комплексного персонализированного подхода к ведению больных себорейным кератозом на основании выявленных триггерных факторов и клинико-лабораторных взаимосвязей, способствующего достижению не только стойкого клинического результата, но и максимального эстетического эффекта.

Основные результаты и их значимость для науки и производства

В диссертационной работе успешно решена проблема ведения больных себорейным кератозом. Автором установлено, что генетический риск развития себорейного кератоза ассоциирован с генотипом Arg/Arg - аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1, при этом увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышало риск развития себорейного кератоза в 3,5 раза. Генотип Arg/Arg гена TGF β 1 выявлен у 88,9% больных с множественными очагами себорейными кератомами и у 73,5% больных с единичными. Генетический риск развития себорейного кератоза ассоциирован с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR и сопровождался увеличением частоты генотипа T/T и частоты T-аллели. Наличие генотипа T/T увеличивало риск развития себорейного кератоза в 4,5 раза. Генотип T/T гена EGFR выявлен у 47,6% больных с множественными

себорейными кератомами и у 29,4% больных с единичными очагами. На основании результатов исследований экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 выявлены особенности иммунологического статуса у больных себорейным кератозом и обосновано применение в комплексном лечении больных себорейным кератозом индукторов интерферона. По результатам комплексного клинико-лабораторного исследования и определения показателей сатурации периферической крови показаны особенности метаболических нарушений и гипоксии у больных себорейным кератозом, обосновывающие применение препаратов метаболического действия (метформин) и озонотерапии. Установлена роль поведенческих реакций (возраст 1-го активного солнечного загара, возраст 1-го солнечного ожога, использование фотозащитных средств) в риске развития себорейного кератоза. При наличии солнечных ожогов в дошкольном детском возрасте риск развития себорейного кератоза увеличивался в 6 раз. Разработаны математические модели определения риска развития соматической патологии и метаболических нарушений у больных себорейным кератозом, с помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-анамнестических и генетических факторов. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР, городских дерматовенерологических диспансеров г. Горловка, г. Енакиево, г. Макеевка, городского онкологического диспансера г. Донецка МЗ ДНР, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер №9», ГУ «Луганский Республиканский дерматовенерологический диспансер» МЗ ЛНР, на кафедрах дерматовенерологии и косметологии ФИПО и дерматовенерологии ГОО

ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, дерматовенерологии и косметологии
Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования Провизиона А.Н. носят прикладной характер и могут быть использованы как в дерматовенерологии и косметологии – в целом, так и в клинике внутренних болезней и онкологии – в частности.

В работе сформулированы основные подходы комплексного персонифицированного подхода к обследованию, лечению и ведению больных себорейным кератозом с применением, наряду с методами деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты. Внедрение разработанного метода лечения показало более высокую эффективность, по сравнению с традиционным лечением. Стойкая клиническая ремиссия свыше 2-х лет была у 74 (92,5%) больных, пролеченных по разработанной методике и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных результатах, являются достоверными и соответствуют материалу, представленному в 21 публикации. Как существенное достоинство работы следует отметить научную объективность автора как в изложении результатов исследований в виде наглядных иллюстраций, так и в формулировании выводов и практической значимости исследования.

Общие замечания:

1. В работе встречаются единичные опечатки и стилистические погрешности.

2. Часть таблиц целесообразно было бы представить в виде диаграмм и графиков.

3. Целесообразно было бы привести несколько клинических примеров применения разработанного метода лечения.

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не отражаются на положительной оценке работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Провизиона Антона Николаевича на тему «Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению больных с эпителиальными пролиферациями кожи, обусловленными вирусом папилломы человека», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выводы и рекомендации достаточно обоснованы. По актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической значимости соответствует требованиям, установленным п. 2.1 для соискателей ученой степени доктора наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. №2-13, также полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 849 (редакция от 26 сентября 2022 года № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» протокол №12 от «15» декабря 2022 г.,

Доктор медицинских наук
(14.01.10 кожные и венерические болезни),
профессор, заведующая кафедрой
дерматовенерологии и косметологии
Института «Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского»
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского»

Притуло Ольга Александровна

Почтовый адрес: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4. Тел. +7 (3652) 54-50-36, e-mail: cfuv@crimeaedu.ru.

Подпись Притуло Ольги Александровны заверяю:
Директор Института «Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского» д.мед.н., профессор



Крутиков Евгений Сергеевич

«_» _____ 2022 г.