

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом онкоморфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена Волченко Надежды Николаевны о научно-практической ценности диссертационной работы Борисова Алексея Викторовича «Клинико-морфологическая, иммуногистохимическая характеристика поверхностных меланом кожи и особенности реализации эндогенных пигментаций в ткани опухоли», представленной в Диссертационный Совет 21.1.028.04 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность избранной темы исследования

Несмотря на значительные успехи, достигнутые медицинским сообществом в разработке и использовании прецизионных методов и технологий диагностики меланом кожи, отмечается отсутствие стабильного успеха не только в лечении, но и в диагностике поверхностно распространяющихся меланом. В последнее время в нашей стране четко прослеживается тенденция гипердиагностики этих пигментных новообразований. Макроскопически отдифференцировать горизонтальную и вертикальную фазы роста невозможно. Методы уточняющей диагностики, такие как ИГХ, мало помогают в диагностики меланоцитарных опухолей. Все это диктует необходимость разработки дополнительных методов уточнения диагноза.

Вместе с тем, в диагностике не находят отражения особенности метаболизма опухоли. Определить метаболом меланомы вряд ли представляется возможным ввиду его исключительной динамичности и большого числа метаболитов. Вместе с тем, некоторые вторичные метаболиты, к которым относятся эндогенные пигменты, а также их реализации в биологических объектах, именуемые эндогенными

пигментациями, могут в перспективе стать искомыми диагностическими критериями. В такой ситуации исследование диагностического и предиктивного значения компонентов-аналитов эндогенных пигментаций, идентифицируемых в поверхностно распространяющейся меланоме, несомненно является актуальным.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, являются достоверными. Итоги наблюдения подведены в пяти выводах, в обоснованности и достоверности которых не приходится сомневаться. Они получены при изучении 128 образцов поверхностно распространяющейся меланомы, направленных в установленном порядке для проведения морфологического исследования в соответствии с Приказом Минздрава Российской Федерации от 24 марта 2016 года № 179н «О Правилах проведения патологоанатомических исследований». Для анализа были применены классические гистологические окраски, а также иммуногистохимическое исследование с использованием широкого спектра антител. Было осуществлено молекулярно-генетическое исследование биообъектов с использованием полимеразной цепной реакции с целью выявления мутации генов BRAF и NRAS. Для выявления особенностей реализации эндогенных пигментаций, идентификации отдельных пигментов и их прекурсоров был проведён ультраструктурный анализ образцов, а также использован ещё не вполне знакомый морфологам, но разрешённый в установленном порядке для применения физико-химический метод рамановской спектроскопии. Используемые методики позволили обеспечить объективность полученных данных и провести их полноценную статистическую обработку. Такой комплексный подход к изучению клинικο-морфологической, иммуногистохимической характеристик поверхностных

меланом кожи и особенностей реализации эндогенных пигментаций в ткани опухоли позволил автору представить основные научные положения, выводы и рекомендации с очевидной объективностью и достоверностью.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая ценность полученных результатов и выводов диссертации

Благодаря проведённому комплексному сравнительному анализу операционного материала соискателю удалось получить новые данные и сформулировать новые представления о своеобразно реализуемой в зависимости от фазы развития опухоли сопряжённости морфологических проявлений поверхностно распространяющихся меланом кожи и их специфических спектроскопических характеристик, представляющих собой комбинацию компонентов-аналитов эндогенных пигментаций. Сочетанное использование иммуногистохимического, электронномикроскопического и молекулярно-генетического исследований в очередной раз оправдалось в новой конкретной ситуации при изучении поверхностных меланом кожи, имея в виду изучение особенностей реализации эндогенных пигментаций в ткани опухоли. При этом пигменты, относящиеся к различным классам хромопротеидов, были идентифицированы гистологически, гистохимически, электронномикроскопически и спектроскопически. Безусловно новым, определяющим ценность полученных результатов, является установленное и подтвержденное статистически диагностическое и предиктивное значение компонентов-аналитов эндогенных пигментаций фенилаланина, тирозина, триптофана. Впервые получил исчерпывающее объяснение термин «цветовая гамма меланомы». В результате проведенного соискателем исследования установлено, что существо данного феномена заключается в сопряженности, в которой по отношению друг к другу находятся фаза (стадия) поверхностной меланомы и наборы пигментов, идентифицируемых в данную фазу. С теоретической и практической точек зрения следует обратить внимание и на пионерское использование в патологоанатомических

исследованиях метода рамановской спектроскопии. В свете фактических наблюдений, изложенных в данной диссертации и касающихся нюансов диагностики меланом кожи и перспектив создания на этой основе диагностической модели, отличающейся высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющей диагностировать фазу развития поверхностной меланомы кожи, перспективы использования этого метода выглядят многообещающими. Серьезный теоретический анализ, проведенный автором, определяет и практическое значение основных положений и выводов диссертации. Это сделано самим автором и с этим нельзя не согласиться. Благодаря комплексному изучению проблемы диссертационная работа Борисова А.В. имеет высокую научную ценность, а использованные методики достаточно доступные и несложные могут быть применены не только в научных исследованиях, но и в практике здравоохранения.

Оценка содержания, оформления работы и её завершенности в целом

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, выполнена в традиционной форме. Структура диссертации включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материала и методов диссертационного исследования, главу собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список использованной литературы. Объем диссертации 124 страницы. Текст диссертации дополнен 13 рисунками, в их числе информативные графики и изображения микроскопических гистологических и иммуногистохимических препаратов. Текст диссертации содержит также 17 таблиц, которые суммируют полученные в исследовании данные. Список цитируемой литературы содержит 164 источника, в том числе 33 отечественных.

Во введении обоснована актуальность темы, её научно-практическая ценность и научная новизна, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» автор ёмко и последовательно освещает проблему, отражает много новой и современной информации, излагает материал хорошим литературным языком. Автор подробно останавливается на особенностях возникновения и эпидемиологии меланомы, тщательно и критически освещает существующие классификации меланом, клинкоморфологические и иммуногистохимические особенности этих опухолей. Особое место в обзоре литературы занимает описание и критическое осмысление имеющихся данных по пигментному составу меланом, в значительной степени обуславливающему гетерогенность новообразований, а также обобщение имеющегося опыта использования рамановской спектроскопии для диагностики опухолей и опухолеподобных образований различных локаций. Данный раздел демонстрирует глубокое освоение Борисовым А.В. литературы по изучаемой теме.

Во второй главе «Материал и методы исследования» структурно отображены сведения о параметрах для включения пациентов в исследование. Подробно и доступно описаны технологии исследования, которые включают макроскопический, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, электронномикроскопический, молекулярно-генетический, а также спектроскопический метод и методы статистической обработки полученных результатов. Этот раздел убеждает в надежности и достоверности материалов, представленных автором.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены подробно и наглядно. Результаты исследования изложены чётко, последовательно, подкреплены таблицами, рисунками, графиками. В двух подразделах этой главы автор дает подробную сравнительную клинкоморфологическую, иммуногистохимическую характеристику поверхностных

меланом кожи и оценивает особенности реализации эндогенных пигментаций в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазивного роста.

При обсуждении результатов исследования логично и обоснованно обобщены полученные сведения, тщательно сопоставлены с результатами работ других авторов, намечены перспективы дальнейших исследований.

В заключении работы кратко изложена суть проведённого исследования.

Выводы работы логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным задачам и в достаточной степени аргументированы.

Содержание автореферата и опубликованных работ полностью отражают содержание диссертации Борисова А.В., автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. При отнесении некоторых компонентов-аналитов эндогенных пигментаций к предикторам инвазивного роста меланомы (фенилаланин, тирозин, триптофан) вы не включили в этот перечень порфирин, содержание которого, как правило, нарастает при прогрессировании данных опухолей?
2. Почему стратификация толщины меланомы в миллиметрах отличается от классификации Бреслоу?
3. Данные таблиц 12 и 14 расходятся по частоте выявления мутаций в гене BRAF. Какой метод определения мутационного статуса является достоверным?

4. Наличие лимфоваскулярной инвазии в горизонтальной фазе роста меланомы (2,5%) должно автоматически переводить ее в вертикальную фазу роста.
5. Смущает низкий процент экспрессии S100 (всего 38,60% в меланоме).

Указанные выше вопросы не сказываются на общей высокой положительной оценке выполненной диссертации.

Заключение

Согласно представленным в исследовании данным, можно с полным основанием полагать, что диссертационная работа Борисова Алексея Викторовича «Клинико-морфологическая, иммуногистохимическая характеристика поверхностных меланом кожи и особенности реализации эндогенных пигментаций в ткани опухоли», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на большом и разнообразном клиническом материале с использованием гистологического, иммуногистохимического, электронномикроскопического, молекулярно-генетического методов и спектрометрии решена важная для патологической анатомии задача - доказано диагностическое и предиктивное значение пигментов и их прекурсоров в оценке инвазивной компетентности поверхностных меланом кожи, что дополняет знания о природе заболевания и имеет большое значение для лечебно-диагностической работы.

По актуальности, содержанию, форме, оформлению, объективности, достоверности, новизне, профессионализму диссертационная работа Борисова Алексея Викторовича в полной мере соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 №842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент



Волченко Н.Н.

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом онкоморфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена

Подпись д.м.н., профессора, заведующий отделом
Онкоморфологии Волченко Надежды Николаевны заверяю

Ученый секретарь МНИОИ им.П.А.Герцена
Кандидат биологических наук



Жарова Е.И.

«11» апреля 2025 года



Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Телефон: +7(495) 150-11-22

E-mail: mnioi@mail.ru

Сайт: [https:// mnioi.nmicr.ru/](https://mnioi.nmicr.ru/)