

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.07 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.03.2022 № 5

О присуждении Плеханову Антону Андреевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Определение упругих свойств ткани методом оптической когерентной эластографии для оценки ответа опухоли на терапию (экспериментальное исследование)» по специальности 1.5.2 – Биофизика принята к защите 23.12.2021г., протокол № 5 диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Плеханов Антон Андреевич 1993 года рождения, в 2017 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (специальность «медико-профилактическое дело»). В период подготовки диссертации с 2017 г. по 2020 г. обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» (ФГБОУ ВО "ПИМУ") Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, где также с декабря 2017 г. по сентябрь 2021 г.

работал в должности лаборанта лаборатории оптической когерентной томографии. С сентября 2021 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории оптической когерентной томографии НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Гладкова Наталья Дорофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией оптической когерентной томографии НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: Зайцев Владимир Юрьевич – доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией волновых методов исследования структурно-неоднородных сред Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Максимов Георгий Владимирович – доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования, в своем положительном заключении, подписанным Гениной Элиной Алексеевной – доктором физико-математических наук, доцентом, профессором кафедры оптики и биофотоники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования и Тучиным Валерием Викторовичем – доктором физико-математических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой оптики и биофотоники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования, и утвержденным Короновским Алексеем Александровичем – доктором физико-математических наук, профессором, проректором по научной работе и цифровому развитию Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования (протокол № 4/22 от 7 февраля 2022 года) отметила, что диссертационная работа А.А. Плеханова раскрывает значительную диагностическую ценность упругих свойств ткани, определённых высокоразрешающим методом компрессионной оптической когерентной эластографии (ОКЭ), для задач оценки ответа опухоли на терапию в

экспериментальных исследованиях и клинической практике; выявленные в ходе исследования значения модуля упругости гистологических структур ткани опухолей могут быть использованы как для определения их топографии и границ, так и в качестве экспресс метода оценки ответа опухоли на производимую терапию; результаты работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение: предложен метод получения новых данных об упругих свойствах отдельных морфологических компонентов различных биологических тканей, что может иметь большое значение для фундаментальной биофизики, а разработка новых критериев упругости ткани для дифференцировки клинически важных морфологических структур с целью обнаружения опухолевых клеток или ответа опухоли на терапию является важнейшей задачей практической онкологии.

● отзыв содержит три замечания дискуссионного и уточняющего характера, касающихся недостаточного объяснения морфологических особенностей рассматриваемых в работе тканей и процедуры проводки гистологического материала, которые не носят принципиального характера и не снижают ценности представленного исследования; диссертационная работа А.А. Плеханова по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью отвечает требованиям на соискание учёной степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.(с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.2. Биофизика.

Соискатель имеет 45 работ, опубликованных по теме диссертации, в том числе 17 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах Scopus и WoS (из них 8 – в журналах, рекомендованных

ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных работ), главу в монографии и 27 тезисов докладов на конгрессах и конференциях. Соискатель является соавтором патента РФ на изобретение по теме диссертации.

Общий объем публикаций составил 12,8 печатных листа и содержит 85 % авторского вклада. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат» составляет 90,43 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Plekhanov, A.A. Histological validation of in vivo assessment of cancer tissue inhomogeneity and automated morphological segmentation enabled by Optical Coherence Elastography/ A.A. Plekhanov, M.A. Sirotkina, A.A. Sovetsky, E.V. Gubarkova, S.S. Kuznetsov, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Zagaynova, and N.D. Gladkova, V.Y. Zaitsev // Scientific Reports. – 2020. – V. 10, 11781 – p. 1-16. IF (JCR) – 4,53.
2. Plekhanov, A.A. In vivo morphological segmentation of tumor by OCT-elastography / A.A. Plekhanov, M.A. Sirotkina, E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, S.S. Kuznetsov, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Zagaynova, G.V. Gelikonov, V.Y. Zaitsev, N.D. Gladkova // Annals of Oncology. – 2021. – V. 32, S. 5 – p. 924. IF (JCR) – 32,976
3. Sirotkina, M.A. In vivo assessment of functional and morphological alterations in tumors under treatment using OCT-angiography combined with OCT-elastography / M.A. Sirotkina, E.V. Gubarkova, A.A. Plekhanov, A.A. Sovetsky, V.V. Elagin, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, S.S. Kuznetsov, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, and V.Y. Zaitsev // Biomedical Optics Express. – 2020. – V. 11, I. 3 – p. 1365-1382. IF (JCR) – 3,732
4. Sovetsky, A.A. Full-optical method of local stress standardization to exclude nonlinearity-related ambiguity of elasticity estimation in compressional optical coherence elastography / A.A. Sovetsky, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Gubarkova, A.A. Plekhanov, M.A. Sirotkina, N.D. Gladkova, V.Y. Zaitsev // Laser Physics Letters. – 2020. – V. 17, N. 6 – p. 065601. IF (JCR) – 2,016

На автореферат поступили отзывы от:

Александровской Юлии Михайловны, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Бонарцева Антона Павловича, кандидата биологических наук, доцента кафедры биоинженерии Биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Воденеева Владимира Анатольевича, доктора биологических наук, доцента, заведующего кафедрой биофизики Института биологии и биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» и Балалаевой Ирины Владимировны, кандидата биологических наук, доцента, доцента кафедры биофизики Института биологии и биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Карселадзе Аполлона Иродионовича, доктора медицинских наук, профессора, главного научного консультанта патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ Клинической онкологии им. Академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, содержит вопрос уточняющего характера о том, каким образом была установлена возможность метода ОКЭ определять небольшие скопления (до 10 штук) дистрофически изменённых опухолевых клеток среди жизнеспособных.

Кистенёва Юрия Владимировича, доктора физико-математических наук, профессора, заместителя проректора по научной и инновационной деятельности, заведующего лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Отзыв критических замечаний не содержит.

Ларина Сергея Сергеевича, кандидата биологических наук, заместителя директора Института молекулярной и экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Мураева Александра Александровича, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Отзыв положительный, содержит дискуссионные вопросы о применении метода оптической когерентной эластографии для изучения степени дисплазии предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и для контроля заживления кожных и слизистых трансплантатов.

Роденска-Лоповок Стефки Господиновы, доктора медицинских наук, профессора, профессора Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв критических замечаний не содержит.

Сноповой Людмилы Борисовны, доктора биологических наук, доцента, заведующей отделом морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, содержит вопросы дискуссионного характера, касающиеся возможных ограничений сроков ОКЭ визуализации моделей опухолей и глубины сканирования в клинической практике.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием у них публикаций в рецензируемых отечественных и международных журналах по тематике, представленной к защите диссертации, выбор ведущей организации – широко известными прикладными и научными достижениями в области медицинской биофизики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- на основе метода ОКЭ на экспериментальных моделях опухолей гистиоидного типа установлены диапазоны значений модуля упругости гистологических структур, возникающих при лечении противоопухолевыми препаратами с различным механизмом действия (Бевацизумаб и Цисплатин): жизнеспособные опухолевые клетки – 621-2000 кПа, дистрофически измененные опухолевые клетки – 411-620 кПа, отёк опухолевой ткани – 231-410 кПа, некроз опухолевой ткани – 101-230 кПа. Средние значения модулей упругости этих структур различаются достоверно ($p < 0,05$).

- сегментация ОКЭ изображений на основе диапазонов значений модуля упругости показала высокий уровень корреляции с гистологическим сегментированием ($r = 0,93-0,99$; $p < 0,001$).

- по значениям модуля упругости жизнеспособных опухолевых клеток, выявленных методом ОКЭ, установлена высокая диагностическая точность (83-94%) определения степени ответа экспериментальной опухоли на лекарственную терапию.

- на основе метода ОКЭ по характерным значениям модуля упругости продемонстрирована возможность дифференцировать гистологические структуры аденокарциномы Grade II-III молочной железы пациентов (жизнеспособные клетки опухоли, строму и некроз опухолевой ткани), в том числе, после НАХТ, и определять степени ответа опухоли на лечение.

- установлена возможность метода ОКЭ на основании характерных значений модуля упругости гистологических структур определять морфологический статус колоректального рака пациентов: различать степени дифференцировки (аденокарциномы Grade I от Grade II-III) и морфологические подтипы (аденокарциному без дополнительного уточнения, крибриформную и муцинозную аденокарциномы).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

результаты проведенных исследований имеют фундаментальное значение для расширения представлений об оптических и упругих свойствах опухолевых и неизменённых тканей человека.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

данная работа раскрывает высокую диагностическую ценность упругих свойств ткани, определённых методом компрессионной ОКЭ, для задач оценки ответа опухоли на терапию в экспериментальных исследованиях и клинической практике. Дальнейшее развитие метода и всестороннее изучение упругих свойств различных гистологических структур, характеризующих определённые клинические нозологии, помогут разработать стандарты для внедрения компрессионной ОКЭ как высокоразрешающего метода экспресс-диагностики микроструктуры ткани для применения в экспериментальных исследованиях и практической медицине.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность лаборатории оптической когерентной томографии НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, в содержание лекций и практических занятий ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, в практическую деятельность 1-го онкологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Приведенные в работе научные положения и выводы по полученным результатам основаны на данных, объем которых обеспечивает статистическую достоверность. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0, GraphPad Prism 8.0 и Microsoft Excel 2010. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 90,43%.

Личный вклад соискателя состоит в постановке и проведении экспериментальных исследований, в получении всех видов изображений, систематизации, обработке и интерпретации всех полученных данных. Основные результаты диссертационной работы были представлены на 36 международных конгрессах и конференциях, в том числе на 23 и 24 Нижегородских сессиях молодых учёных (пансионат «Морозовский», 2018, 2019); на VI, VII и VIII симпозиумах по оптике и биофотонике (Саратов, 2018-2020), где отмечены дипломами II и III степеней; на V, VI и VII Всероссийских конференция молодых ученых и студентов с международным участием "VolgaMedScience" (Нижний Новгород, 2019-2021), где дважды отмечены дипломами III степени; на VI Съезде биофизиков России (Сочи, 2019); на конкурсе инновационных проектов "УМНИК-2019" (Нижний Новгород, 2019); на XIII областном конкурсе молодёжных инновационных команд "РОСТ 2019" (Нижний Новгород, 2019), где отмечены дипломами I степени и за высокий научный уровень проекта; на международном форуме «Photonics West 2021» (онлайн форум, Сан-Франциско, США, 2021); и др.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и(или) источник заимствования.

На заседании 24 марта 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Плеханову Антону Андреевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.2. – Биофизика (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 23, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного
совета, доктор биологических наук,
профессор

Д.А. Кузнецов

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор

А.А. Кягова

25.03.2022Г

