

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, директора Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России **Борсукова Алексея Васильевича** на диссертационную работу **Плеханова Антона Андреевича** «**Определение упругих свойств ткани методом оптической когерентной эластографии для оценки ответа опухоли на терапию (экспериментальное исследование)**», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.2. – Биофизика.

### **Актуальность темы исследования**

Визуализация структуры тканей человека с помощью методов ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии широко используется для решения различных задач клинической практики. Эти методы обладают несомненными достоинствами, включая простоту проведения исследования, его неинвазивность, высокую чувствительность и наглядность получаемых результатов. В сфере практической онкологии такие методы позволяют установить первичную локализацию опухоли, её размеры, степень перфузии кровью, жёсткость опухолевого узла, определить масштабы метастазирования и параметры изменения опухоли в процессе лечения.

Для расширения спектра получаемой информации при проведении исследования используются дополнительные алгоритмы и подходы к обработке сигнала, один из которых – эластография. В последние десятилетия эластографические технологии только начинают внедряться в практическую медицину, где, например, позволяют определить степень фиброза печени, кистозные образования поджелудочной железы, ответ рака молочной железы на лечение и др. В представленном диссертационном исследовании автор демонстрирует возможности нового метода компрессионной оптической когерентной эластографии (ОКЭ) для изучения микроструктуры ткани на основании определения упругих свойств её отдельных морфологических компонентов. Высокая разрешающая способность малоинвазивной технологии позволяет в реальном времени получать информацию о морфологических особенностях ткани, что в

некоторой мере эквивалентно гистологическому исследованию. Целью диссертационного исследования является обоснование использования упругих свойств ткани, измеренных методом оптической когерентной эластографии (ОКЭ), для выявления гистологических структур биологической ткани и оценки эффективности противоопухолевой терапии. Для меня, как эксперта в области клинической функциональной диагностики, актуальность представленного исследования достаточно очевидна.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения, поскольку автору впервые удалось установить упругие характеристики отдельных морфологических структур как экспериментальных опухолевых моделей (жизнеспособных опухолевых клеток, дистрофически изменённых опухолевых клеток, отёка и некроза опухолевой ткани), так и послеоперационных образцов опухолевой ткани пациентов (собственной жировой ткани молочной железы и слизистой оболочки толстой кишки, жизнеспособных опухолевых клеток, опухолевой стромы и некроза опухолевой ткани). Автором впервые показана высокая корреляция между площадями морфологических структур, установленных гистологически и эластографически. Диссертантом на экспериментальных опухолевых моделях получены оригинальные результаты, доказывающие высокую диагностическую значимость способа определения ответа опухоли на лечение по упругим свойствам жизнеспособных опухолевых клеток, измеренным методом ОКЭ. Автором впервые осуществлена оценка степени ответа опухоли молочной железы пациента на неоадьювантную химиотерапию по процентному содержанию жизнеспособных опухолевых клеток, выявленных на основе характерных значений модуля упругости методом ОКЭ.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования**

Проведенные в рамках диссертационной работы Плеханова А.А. исследования представляют интерес как для фундаментальной биофизики, так и для практической онкологии, так как в первом случае расширяют представления о механических упругих свойствах мягких тканей человека и новых подходах к их изучению, во втором – могут способствовать разработке критериев для использования нового экспресс-метода ОКЭ в клинической практике с целью оценки на микроуровне морфологии опухолевой ткани пациента и ответа опухоли на лечение. Способ определения

патоморфологических изменений ткани опухолевой модели в ответ на проводимую терапию по динамике модуля упругости имеет перспективы стать инструментом доклинических испытаний новых противоопухолевых препаратов. Метод оптической когерентной эластографии позволит прижизненно определять изменения морфологии опухолевой ткани и детально изучать патоморфологический регресс опухоли. При этом число использованных экспериментальных животных может быть значительно уменьшено, а гистологические исследования потребуются реже. Этот результат продемонстрирован в полученном автором патенте на изобретение, что лишний раз подчёркивает научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Кроме того, исследования автора демонстрируют теоретическую возможность интраоперационного определения чистого края резекции при выполнении секторальной лампэктомии путём определения остаточных опухолевых клеток в краях резекции по модулю упругости методом ОКЭ.

#### **Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Основные исследования – моделирование экспериментальных опухолей молочной железы и толстой кишки, их качественная и количественная оценка при использовании метода ОКЭ и гистологического исследования, а также полная статистическая обработка материала послеоперационных образцов пациентов – выполнены автором лично. Достоверность представленных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений. Все исследования проведены при соблюдении международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований и с разрешения этического комитета университета. Выводы диссертационной работы корректны, в полной мере соответствуют цели и задачам, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, чётко сформулированы и в высокой степени характеризуют полученные результаты.

#### **Достоверность и новизна научных положений и выводов**

Достоверность положений и выводов диссертационного исследования основывается на корректном анализе результатов, полученных при использовании оригинального метода ОКЭ, результаты которого верифицированы классическим общепринятым методом гистологического исследования. Выбор методов математической статистики для обработки данных адекватен. Новизна полученных результатов, в частности,

подтверждена патентом на изобретение. Результаты исследования представлены и обсуждены на 22 научных конференциях, где отмечены 7 наградами; опубликованы в 17 печатных работах в рецензируемых журналах перечня ВАК, индексируемых системами Web of Science и Scopus. Работы, опубликованные по теме диссертации, в полной мере отражают ее содержание.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов, результатов, обсуждения результатов, заключения и выводов, списка литературы и списка сокращений. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 14 таблицами; список литературы включает 250 источников из которых 25 отечественных и 225 зарубежных.

Во введении диссертант обосновывает актуальность исследования, на основании чего формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы состоит из четырёх разделов, где детально представлены данные о современных актуальных подходах противоопухолевой терапии, описаны современные методы исследования эффективности терапии опухоли в эксперименте и клинической практике. Подчёркнута необходимость разработки новых, высокоинформативных способов диагностики эффективности проводимого лечения. Особое внимание автор уделяет описанию различных фундаментальных и клинических методов изучения упругости ткани как маркера онкологического поражения, описанию роли упругости ткани в диагностике рака молочной железы и толстой кишки. Обзор также содержит подробное описание метода оптической когерентной эластографии, его принципа, последних результатов немногочисленных научных групп, развивающих прикладные биомедицинские аспекты данной технологии, рассмотрены перспективные объекты применения метода. Характеризуя обзор литературы диссертационного исследования Плеханова А.А., следует отметить, что автор убедительно демонстрирует широкие знания в области исследования, обсуждает современные положения, необходимые для обоснования цели и задач исследования.

В главе «Объекты и методы исследования» автором подробно описаны применяемые в работе клеточные линии, опухолевые модели животных, характеристики послеоперационного материала пациентов. Приведены технические параметры мультимодального оптического когерентного

томографа, принципы и тонкости технологии ОКЭ. Полностью отражена информация об используемых лекарственных препаратах, схемах терапии и дизайне эксперимента.

В 3 главе, посвящённой результатам, последовательно описаны этапы проведения экспериментальных и клинических исследований. Первым этапом приведено пилотное исследование, демонстрирующее возможность определения эффективности терапии опухолевых моделей при мониторинге изменения упругих свойств ткани методом ОКЭ. Далее подробно описаны этапы мониторинга эффективности противоопухолевой терапии (препаратами Бевацизумаб и Цисплатин) на модели рака молочной железы 4T1, включающее параллельное ОКЭ и гистологическое исследование опухолей в ходе наблюдения. Изложены алгоритмы и результаты определения характерных значений модуля упругости для каждой выявленной морфологической структуры, проведено сегментирование ОКЭ карт. На следующем этапе количественно подтверждена объективность сегментированных ОКЭ изображений – установлена высокая (близкая к единице) корреляция результатов ОКЭ и гистологического исследования при оценке эффективности терапии на примере опухоли 4T1. Далее аналогичным образом продемонстрирована высокая корреляция результатов ОКЭ и гистологического исследования для модели колоректального рака СТ-26. Эти результаты свидетельствуют о применимости установленных диапазонов для различных опухолевых моделей гистиоидного типа. Показаны высокие значения диагностической точности определения ответа опухоли на лечение по модулю упругости опухолевых клеток методом ОКЭ.

Таким образом, на экспериментальном этапе исследований автор показал возможность использования модуля упругости для определения опухолевой морфологии и ответа опухоли на терапию.

В дальнейшем разработанные подходы были применены автором для изучения послеоперационных образцов. На клиническом этапе исследований автором впервые получены характерные значения модуля упругости наблюдаемых морфологических структур послеоперационных образцов рака молочной железы пациентов, в том числе – от пациентов, перенёсших курсы предоперационного лечения. Установлены диапазоны значений модуля упругости наиболее важные для оценки лечебного патоморфоза морфологических структур рака молочной железы пациентов для осуществления сегментации ОКЭ изображений. Определена высокая корреляция значений занимаемой площади для каждой морфологической структуры, зафиксированной на гистологических и ОКЭ изображениях. Оценка ответа опухоли молочной железы пациента на терапию методом ОКЭ

была успешной в 90% случаев, что подтверждает эффективность нового способа определения ответа опухоли на терапию по упругим свойствам ткани. Заключительным этапом работы стало исследование упругих свойств послеоперационных образцов опухоли толстой кишки пациентов, проведённое впервые – автором выявлены характерные ОКЭ признаки разных морфологических подтипов аденокарциномы толстой кишки.

В 4 главе представлено краткое изложение результатов, их обсуждение и сравнение с известными опубликованными данными других исследователей. Заключение резюмирует результаты исследования. Выводов пять, все они соответствуют цели и задачам проведённого исследования.

Диссертация написана понятным языком, используемая автором терминология общепринята, работа построена логично и верно структурирована. Все это свидетельствует о высокой профессиональной компетентности автора.

Автореферат оформлен согласно рекомендациям ВАК, в нём отражены ключевые положения диссертационной работы.

Работа носит преимущественно экспериментальный характер. Её клиническая часть невелика, однако отражает все используемые в работе оригинальные подходы исследования послеоперационных образцов опухолей у 37 пациентов. Данные замечания незначимые и не снижают общей положительной оценки научной и практической значимости работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Плеханова Антона Андреевича на тему «Определение упругих свойств ткани методом оптической когерентной эластографии для оценки ответа опухоли на терапию (экспериментальное исследование)», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Гладковой Натальи Дорофеевны и при научном консультировании доктора физико-математических наук Зайцева Владимира Юрьевича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение отдельных морфологических компонентов опухолевой ткани молочной железы и толстой кишки по их упругим характеристикам новым методом компрессионной оптической когерентной эластографии, что имеет существенное значение для медицинской биофизики и онкологии.

Диссертационная работа Плеханова А.А. полностью отвечает требованиям на соискание учёной степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), а её автор, А.А. Плеханов заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.2. – Биофизика.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(14.01.04 – Внутренние болезни;

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия)

профессор

А.В. Борсуков

« 07 » 02 2022 г.

*Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных*

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: 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

Подпись д.м.н., проф. Борсукова А.В. заверяю:

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Т.Н. Ткаченко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел. 8 (4812) 55-02-75, [www.smolgmu.ru](http://www.smolgmu.ru), [adm@smolgmu.info](mailto:adm@smolgmu.info)