

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора кафедры биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Максимова Георгия Владимировича 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 избранной темы исследования

Диссертационная работа А.А. Плеханова посвящена разработке подходов к оценке упругости различных компонентов опухолевой ткани в эксперименте и на послеоперационном материале новым методом компрессионной оптической когерентной эластографии. Тема работы находится в русле современных тенденций к стремительному развитию оптических методов визуализации биологических тканей для решения широкого круга задач в биомедицинской области. Актуальность работы несомненна, так как потребность в новых эффективных методах ранней диагностики и мониторинга эффективности противоопухолевой терапии остается значимой. Картирование и мониторинг модуля упругости различных микроструктурных компонентов мягкой биологической ткани является новым подходом к решению проблемы диагностики опухолевой морфологии, а определение эффективности ответа опухоли на проводимое лечение требует детальной экспериментальной проработки как в подходах *ex vivo*, так и *in vivo*.

Краткая характеристика основного содержания диссертации

Диссертация А.А. Плеханова изложена на 189 страницах, содержит 48 рисунков и 14 таблиц. Диссертация оформлена в традиционной манере и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, объекты и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы и список литературы. Список литературы содержит 250 источников,

из них 225 зарубежных. В целом оформление диссертации соответствует требованиям, изложенным в ГОСТ Р 7.0.11.

Во введении представлено обоснование актуальности разработки методов скорой оценки морфологии опухолевой ткани и степени ответа опухоли на проводимое лечение для экспериментальных задач и клинической практики. Цель и задачи работы сформулированы четко.

Глава 1 содержит обзор литературы, в котором анализируются известные данные о методах оценки эффективности терапии опухолей, используемых в эксперименте и клинике. Дано представление о взаимосвязи упругости ткани и опухолевой прогрессии. Подробно описаны клинические подходы диагностики онкологических процессов молочной железы и толстой кишки. Ясно изложены аспекты УЗИ-эластографической диагностики опухоли молочной железы, как наиболее близкого к оптической когерентной эластографии метода, используемого в клинической практике. Рассмотрены общемировые достижения визуализации биологических объектов методом оптической когерентной эластографии. В основе обзора литературы лежат наиболее значимые публикации последних лет. Обзор логично построен, дает общее представление об изучаемой проблеме, а также свидетельствует о способности автора анализировать, систематизировать и интерпретировать информацию, представленную в научных статьях.

Глава 2 описывает материалы и методы, использованные в диссертационной работе. В тексте подробно изложены принципы и методики измерений, дизайн экспериментов, пошаговые алгоритмы анализа данных и их статистический анализ. Описаны объекты (экспериментальные опухолевые модели мышей и послеоперационные образцы опухолей пациентов), на которых проводилось исследование, а также примененные терапевтические схемы противоопухолевых лекарственных препаратов. Отмечу, что полученные оригинальные результаты высокоразрешающего метода эластографических исследований были верифицированы золотым стандартом гистологического исследования, что, несомненно, повышает надежность

полученных данных. Выбор методов и методик исследования, на мой взгляд, является простым и оптимальным для решения поставленных задач.

В главе 3 подробно пошагово изложены результаты проведённых исследований, каждый раздел завершается смысловым рассуждением. Результаты изложены последовательно – от *in vivo* экспериментов на опухолевых моделях животных до *ex vivo* обследования послеоперационных образцов опухолей пациентов. В разделе 3.1 обоснован выбор оптимальной опухолевой модели и терапевтически-эффективных доз лекарственных препаратов; описан ход исследований эффективности противоопухолевой терапии на модели рака молочной железы 4T1; определены диапазоны значений модуля упругости для наблюдаемых морфологических структур и, как итог, проведена сегментация карт упругости с определением высокой значимой корреляции карт упругости и гистологических срезов. Далее та же последовательность действий была применена к картам упругости модели колоректального рака СТ-26, и также была установлена высокая корреляционная связь (близкая к единице) с результатами гистологического исследования. Раздел завершается демонстрацией определения степени ответа экспериментальной опухоли на терапию по модулю упругости остаточных опухолевых клеток.

Раздел 3.2 посвящён определению упругих характеристик отдельных морфологических структур послеоперационных образцов рака молочной железы и колоректального рака пациентов. Применены разработанные в эксперименте подходы к определению упругости отдельных микроструктур. Установлены упругие характеристики образцов рака молочной железы пациентов (в том числе леченных); для них установлена степень ответа опухоли на терапию. Исследованы различные морфологические подтипы колоректального рака и определены их упругие свойства. Представленные результаты измерений корректно обработаны, систематизированы и проанализированы на статистическую достоверность.

В главе 4 автор кратко излагает полученные результаты, проводит аналогии и сравнения с результатами из литературных источников, полученными другими исследователями. В заключении автор обобщённо описывает основные этапы работы и полученные результаты, подвергая их смысловому анализу. Выводы объективно отражают полученные автором данные и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Автором в диссертации объективно сформулированы научные положения и выводы. Для этого применены научно-обоснованные теории, систематизированные опубликованные научные данные и внутренне непротиворечивые результаты собственных оригинальных исследований. Для оценки упругости тканей в исследованиях впервые использован оригинальный отечественный мультимодальный высокоразрешающий оптический когерентный томограф, оригинальные алгоритмы обработки изображений биомедицинских объектов (разработанные при участии автора), оптимально подобранные экспериментальные модели животных и послеоперационные образцы пациентов. Автором разработаны оригинальные алгоритмы определения значений модуля упругости отдельных компонентов экспериментальной опухолевой ткани. Объективность их работы подтверждена гистологической верификацией результатов. Установлено, что различные по механизму действия химиотерапевтические препараты вызывают схожие изменения морфологических структур разных опухолевых моделей (4T1 и СТ-26), а примененный метод ОКЭ способен это обнаруживать. Алгоритмы определения модуля упругости отдельных компонентов применены к ткани послеоперационных образцов пациентов, где также показана высокая согласованность результатов оптической когерентной эластографии и гистологического исследования. Проведённое автором исследование возможности метода оптической когерентной эластографии

определять степень ответа опухоли на терапию и полученные высокие значения диагностических критериев для такого способа (близкие к 90%) подтверждают объективность метода для задач экстренного анализа микроструктуры биологической ткани. В основу выводов положены статистически достоверные данные. У меня не вызывает сомнений обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна научных положений и выводов

Результаты диссертационной работы А.А. Плеханова получены с помощью нового метода компрессионной оптической когерентной эластографии и подтверждены широко применяем в экспериментальной и клинической медицине методом световой микроскопии. Полученные в диссертационной работе данные подтверждены общепринятыми методами статистического анализа, не противоречат актуальным научным теориям и представлениям относительно тематики работы.

Стоит отметить, что представленные результаты диссертационной работы прошли апробацию и обсуждение на 10 международных и 12 всероссийских конференциях, где 7 докладов были отмечены наградой за лучшее выступление. Также результаты работы прошли рецензирование в международных научных изданиях в процессе публикации статей. По материалам диссертации опубликовано 45 научных работ, из них 17 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в индексируемые базы данных Web of Science (6 статей Q1), Scopus и в перечень ВАК.

На мой взгляд, не возникает сомнений в том, что используемый в работе метод компрессионной оптической когерентной эластографии корректно использован для решения поставленных задач, полученные результаты и сформулированные выводы достоверны, а дальнейшее развитие имеет перспективы внедрения метода для практического применения в сферах онкологии.

Наиболее значимыми и выдающимися результатами диссертационной работы, по моему мнению, являются доказанная на опухолевых моделях животных возможность прижизненной визуализации топографии и границ морфологических структур, что ранее возможно было воспроизвести только, прибегая к гистологическому исследованию. Высокая корреляция результатов мониторинга упругости и гистологического анализа количественно подтверждает объективность данных, получаемых методом оптической когерентной эластографии.

Данные об упругих свойствах морфологических структур и патоморфологических изменений (после терапевтического воздействия) опухолевой ткани пациентов обладают несомненной новизной и имеют весомое значение для развития и внедрения новых способов клинической оценки структуры ткани и мониторинга эффективности химиотерапии на ранних стадиях лечения опухолей.

Результаты диссертации могут быть использованы для начала внедрения компрессионной оптической когерентной томографии в клинические исследования для задач опухолевой диагностики.

Диссертационная работа Плеханова А.А. оценивается положительно. Однако, при чтении диссертации возникли **уточняющие вопросы и замечания:**

- 1) В тексте работы встречаются отдельные неточности формулировок, недостатки форматирования и стилистически не оптимальные выражения. Например, в главе 3. Результаты «Второй этап был направлен на определение возможности метода ОКЭ для выявления гистологической структуры более сложно организованной опухолевой ткани пациента». Нет указания на то, что возможности метода ОКЭ реализуются путем определения модуля Юнга. Также, не чётко сформулирована цель работы: «Цель работы состоит в обосновании использования упругих свойств ткани, измеренных методом оптической когерентной эластографии (ОКЭ), для выявления гистологических структур биологической ткани и оценки

эффективности противоопухолевой терапии». Не ясно – какие именно упругие свойства биологической ткани определяет метод ОКЭ?

- 2) Какие субклеточные структуры биологической ткани характеризуют её упругие свойства?
- 3) Несмотря на сравнение особенностей методов ОКЭ и атомно-силовой микроскопии, в тексте диссертации не приведено сравнения получаемых этими методами результатов исследования опухолевой ткани. Коррелируют ли результаты, получаемые методом ОКЭ, с результатами других эластографических методов?
- 4) Согласно полученным результатам, диапазон значений стандартного отклонения для жизнеспособных клеток довольно широкий и более, чем в 2 раза превышает диапазоны для других морфологических структур. Как можно объяснить эти различия с точки зрения морфологии?

Указанные замечания не снижают научной значимости данного исследования, а общая оценка диссертационной работы А.А. Плеханова остается положительной.

Заключение

На основе изучения текста диссертации и опубликованных работ по теме диссертации, я могу заключить, что диссертационная работа А.А. Плеханова актуальна по теме и является логически завершенным исследованием, выполненным на современном экспериментальном уровне. Основные научные результаты диссертационной работы А.А. Плеханова получены впервые и опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ и индексируемых базами Web of Science и Scopus. Достоверность и обоснованность полученных результатов, научных положений и выводов сомнений не вызывает. Разработанные с участием автора универсальные методики изучения морфологии опухоли по анализу модуля упругости компонентов ткани имеют высокую значимость для фундаментальной биофизики и практической онкологии.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. В нём правильно отражены основные результаты и выводы диссертации, новизна и практическая значимость результатов исследования.

Диссертационная работа А.А. Плеханова соответствует паспорту специальности 1.5.2. – биофизика (медицинские науки). Актуальность работы, научная новизна, объём полученных данных и уровень исследований, фундаментальная и практическая значимость результатов отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями на 1 октября 2018 года), а её автор Плеханов Антон Андреевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.2. – «биофизика».

Официальный оппонент
доктор биологических наук
(03.01.02 – Биофизика),
профессор кафедры биофизики биологического
факультета ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»
« 1 » марта 2022 г.


Г.В. Максимов

Максимов Георгий Владимирович

почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
Москва, Ленинские горы, д. 1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Телефон: +7 (903) 255-57-99, e-mail gmaksimov@mail.ru

Подпись д.б.н. Максимова Г.В. заверяю:

Декан биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова,
академик РАН



119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Сайт: <https://www.msu.ru/>, Телефон: +7 (495) 939-10-00, Адрес электронной почты:
info@rector.msu.ru