

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН,
ведущего научного сотрудника отделения рентгеновских и
радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России Захаровой Натальи
Евгеньевны на диссертационную работу Ачкасовой Ксении Андреевны
«Определение повреждения белого вещества перитуморальной области
головного мозга методом оптической когерентной томографии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.**

Актуальность темы диссертационной работы

В течение последних десятилетий наблюдается рост количества злокачественных новообразований головного мозга, что требует совершенствования методов диагностики и лечения данной патологии. Одной из основных проблем, с которой сталкивается нейрохирург в ходе хирургического удаления глиальных опухолей высокой степени злокачественности, является отсутствие возможности идентификации границ глиом в связи с их инвазивным ростом в окружающие ткани, в частности, белое вещество. Инвазия приводит к повреждению структурных элементов проводящих путей, в результате чего визуальное определение границ между неповрежденными тканями и перитуморальной областью, где белое вещество разрушено вследствие роста опухоли, становится невозможным. Отсутствие интраоперационного метода диагностики, позволяющего прижизненно неинвазивно оценить степень повреждения белого вещества в перитуморальной зоне, может быть сопряжено с развитием послеоперационных осложнений, связанных с повреждением проводящих путей, с другой стороны – с ранним рецидивом опухоли.

Активно развивающимся методом, способным решить данную проблему, является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая получать качественные изображения структуры ткани в режиме реального времени без использования дополнительных контрастных агентов. В последние годы показана перспективность применения ОКТ для визуализации нормальных и опухолевых тканей мозга на основании визуальной и количественной обработки ОКТ данных. В представленной работе автор демонстрирует возможности использования данного метода для выявления областей поврежденного белого вещества в перитуморальной области и дифференцировки данных зон от неповрежденного белого вещества и опухоли на основании коэффициента затухания ОКТ сигнала, вычисляемого по ОКТ данным.

Цель диссертационного исследования состоит в определении признаков поврежденного белого вещества в перитуморальной области глиом головного мозга на основе коэффициента затухания ОКТ сигнала, измеряемого по данным оптической когерентной томографии.

Актуальность представленной темы очевидна.

Научная новизна

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Автором впервые была установлена корреляция между значениями коэффициента затухания ОКТ сигнала и морфологическими характеристиками нормального белого вещества, в частности, характером расположения миелиновых волокон (тип укладки, толщина), определенными на основании цифровой обработки иммуногистохимических изображений. Данный факт свидетельствует о том, что именно миелиновые волокна оказывают подавляющее влияние на характер ОКТ сигнала, регистрируемого от белого вещества. Диссертантом на экспериментальных моделях глиальных опухолей впервые было продемонстрировано, что инвазивный рост

глиальных опухолей приводит к снижению коэффициента затухания ОКТ сигнала белого вещества перитуморальной области головного мозга по сравнению с нормальными тканями. Данное явление обусловливается развитием комплекса структурных изменений, включающих разрушение миелиновых волокон, а также инфильтрацией опухолевыми клетками и отеком. Впервые были сформулированы ОКТ признаки поврежденного и неповрежденного белого вещества у пациентов с глиомами головного мозга. Автором впервые была определена диагностическая точность коэффициента затухания ОКТ сигнала для разграничения неповрежденного и поврежденного белого вещества, а также поврежденного белого вещества и опухоли, что подчеркивает возможность интраоперационного применения метода ОКТ для определения морфологического статуса ткани в перитуморальной зоне.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Проведенные в рамках диссертационной работы Ачкасовой К.А. исследования представляют интерес как для фундаментальной биофизики, так и для практической нейроонкологии и нейрохирургии. В первом случае, они углубляют имеющиеся на данный момент знания о взаимосвязи структурных характеристик ткани с его рассеивающими свойствами, а также расширяют подходы к их изучению. Полученные данные могут способствовать продвижению метода ОКТ в клиническую практику врачей-нейрохирургов с целью оптимизации хирургических подходов при удалении глиом высокой степени злокачественности.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Все экспериментальные исследования, систематизация и анализ полученных данных выполнены лично диссертантом. Выводы диссертационной работы корректны, обоснованы, вытекают из полученных результатов и в полной мере соответствуют цели и задачам исследования. Основные положения, выносимые на защиту, являются хорошо обоснованными, четко сформулированными и подкрепляются 5 научными статьями в международных рецензируемых изданиях, 3 главами книг, а также 19 публикациями в сборниках тезисов конференций. Кроме того, обоснованность научных положений и выводов подтверждается качественным анализом современных литературных источников.

Достоверность и новизна научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений в полной мере основывается на корректном анализе результатов, полученных на материале экспериментальных животных и пациентов. Результаты были верифицированы классическими общепринятыми гистологическим и иммуногистохимическим методами. Количество исследуемых образцов ткани головного мозга является достаточным для получения статистически значимых результатов. Диссертантом были выбраны адекватные методы статистической обработки данных. Результаты исследования представлены и обсуждены на 19 конференциях и 3 научных конкурсах, где 7 докладов отмечены наградами.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов, заключения и выводов. Работа проиллюстрирована 41 рисунком и 8 таблицами; список литературы включает 158 источников, из них 144 зарубежных.

Во введении автор работы обосновывает актуальность исследования, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

Обзор литературы изложен довольно подробно, детально представляет данные, описанные в широком спектре литературных источников, имеющих отношение к теме диссертации.

Во второй главе автором представлено описание анализируемого материала: приведена детальная характеристика используемых экспериментальных опухолевых моделей, дана характеристика послеоперационного и аутопсийного материала пациентов. Приведены технические параметры используемого мультимодального оптического когерентного томографа, а также детально описаны принципы количественной обработки получаемых данных.

В главе «Результаты» последовательно показаны этапы проведения исследований на образцах ткани головного мозга, полученных от экспериментальных животных и пациентов. На первом этапе автором осуществлялся подбор оптимальных параметров для расчета и представления коэффициента затухания, вычисляемого по ОКТ данным мозговой ткани. Затем на аутопсийном материале диссертантом проводился анализ взаимосвязи между морфологическим строением ткани белого вещества и его значениями коэффициента затухания ОКТ сигнала. На данном этапе был продемонстрирован наибольший вклад миелиновых волокон в формирование регистрируемого ОКТ сигнала. Третий этап был посвящен исследованию

изменений коэффициента затухания белого вещества, возникающих под влиянием экспериментальных моделей глиальных опухолей. Полученные результаты в последующем были подтверждены в ходе исследования послеоперационных образцов. Были установлены ОКТ характеристики поврежденного белого вещества (диапазон значений коэффициента затухания, параметры оптических карт) и определена диагностическая точность коэффициента затухания для определения морфологического статуса ткани головного мозга.

В четвертой главе представлено краткое описание результатов и их обсуждение в сравнении с известными опубликованными работами других научных групп. Заключение резюмирует результаты исследования. Выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

В целом диссертация К.А.Ачкасовой является законченным исследованием, и заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Структура работы полностью соответствует ее содержанию. Автореферат в полном объеме соответствует содержанию диссертации и отражает основные положения, выводы и практические рекомендации.

В плане дискуссии хотелось бы отметить:

1. Автор использует не совсем понятную терминологию при описании исследования с помощью ОКТ, называя зоны белого вещества «корковая» и «подкорковая». Обычно выделяют кору головного мозга (серое вещество), субкортикальные и глубинные отделы белого вещества.
2. В работе не указано, какая классификация опухолей ЦНС использована – 2016 или 2021 года.
3. Можно ли при помощи метода ОКТ разграничить зону вазогенного отека и опухолевой инфильтрации при диффузно растущих глиальных опухолях головного мозга?
4. При исследовании изменений коэффициента затухания ОКТ сигнала

белого вещества головного мозга крыс под влиянием роста опухоли «визуальный анализ цветокодированных карт выявил, что рост и развитие данной опухоли приводит к снижению рассеивающих свойств белого вещества, что отражается в значительном снижении значений коэффициента затухания в данной области по сравнению с контрольной группой. При этом на цветокодированных картах данные области характеризуются преобладанием синего цвета, что не позволяет разграничить их от опухолевой ткани». Вероятно, имеется инвазия опухоли в структуры белого вещества, поэтому нельзя разграничить ткани?

Также, в виде замечания, в подписях к рисункам имеются единичные неточности.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ачкасовой К.А. «Определение повреждения белого вещества перитуморальной области головного мозга методом оптической когерентной томографии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Гладковой Натальи Дорофеевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практической задачи – изучение изменений рассеивающих свойств перитуморального белого вещества головного мозга при инфильтративном росте глиальных опухолей с помощью метода оптической когерентной томографии и определение признаков повреждения белого вещества при исследовании коэффициента затухания ОКТ сигнала. Решение данной задачи имеет существенное значение для медицинской биофизики и для нейрохирургии.

Диссертационная работа Ачкасовой К.А. полностью соответствует требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного 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., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), а ее автор, Ачкасова К.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии

им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.18 – нейрохирургия, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия),

профессор РАН

Захарова Наталья Евгеньевна

«15» 01 2024 года

Подпись д.м.н., профессора РАН Н.Е. Захаровой заверяю.

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии

им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич