УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и цифровому развитию

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

д. ф.-м. н., профессор

_____ Алексей Александрович Короновский

«31» января 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 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 исследования

Диссертационная работа Ачкасовой Ксении Андреевны посвящена актуальной задаче биофизики: исследованию изменений рассеивающих свойств белого вещества головного мозга, развивающихся вследствие роста злокачественных опухолей, а также определению возможности применения современного оптического метода визуализации – оптической когерентной томографии (ОКТ) – для поиска поврежденных областей в перитуморальной зоне.

На сегодняшний день поиск новых способов определения морфологического состояния белого вещества в перитуморальной области, позволяющих получать информацию о внутренней структуре ткани интраоперационно в режиме реального времени является актуальной научно-практической задачей, решение которой позволит существенно увеличить качество проводимых опухолевых резекций. ОКТ является перспективным методом, способным решить данную проблему. На основании регистрации обратно рассеянного излучения от структурных компонентов биоткани при помощи данной технологии можно получить детальную информацию о мельчайших морфологических изменениях, возникающих при развитии различных патологических процессов. Необходимо отметить высокую пространственную разрешающую способность данного метода, возможность получения изображений в режиме реального времени, объективизацию полученных данных путем количественной обработки ОКТ изображений, а также отсутствие повреждающего влияния на ткань.

Опубликованные мировые исследования, направленные на изучение возможности применения метода ОКТ в нейрохирургии, демонстрируют возможность дифференцировки нормальных и опухолевых тканей на основании визуального и

количественного анализа ОКТ изображений. Однако, белое вещество в перитуморальной зоне опухоли ранее не было в фокусе исследований, вследствие этого оставался нерешенным вопрос о влиянии инфильтративного роста злокачественных новообразований на ткань проводящих путей и возможности использования ОКТ для дифференцировки поврежденных областей от здорового белого вещества и опухолевой ткани. Таким образом, актуальность представленной темы не вызывает сомнений.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

В ходе выполнения исследования автором работы впервые была показана возможность определения морфологического статуса белого вещества головного мозга в перитуморальной области при помощи метода ОКТ. Впервые был проведен анализ взаимосвязи между характером регистрируемого ОКТ сигнала, определенного на основании вычисления коэффициента затухания, и структурными характеристиками белого вещества, установленными при помощи оригинального алгоритма цифровой обработки иммуногистохимических изображений, что позволило доказать предположение о том, что именно миелиновые волокна вносят основной вклад в формирование рассеивающих свойств белого вещества. Данный факт свидетельствует о том, что изменение структуры миелиновых волокон в белом веществе повлечет изменение его рассеивающих свойств, что, в свою очередь, может быть зарегистрировано методом ОКТ. В последующем на экспериментальных моделях глиальных опухолей Ачкасовой К.А. впервые было установлено, что перитуморальное белое вещество характеризуется статистически значимым снижением значений коэффициента затухания ОКТ сигнала в сравнении с нормой, что является следствием развития комплекса патоморфологических изменений (деструкция миелиновых волокон, инфильтрация опухолевыми клетками, отек), возникающего под действием роста опухоли. Полученные результаты были в дальнейшем подтверждены на послеоперационных образцах, полученных от пациентов с глиомами головного мозга, что позволило определить ОКТ признаки, характерные для поврежденного белого вещества, и установить диагностическую точность применения метода ОКТ для обнаружения данных областей в ткани головного мозга.

Результаты диссертационного исследования имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. Научная значимость полученных результатов заключается в получении принципиально новых данных о влиянии патоморфологических изменений белого вещества на его рассеивающие свойства, что расширяет представления о возможностях применения метода ОКТ в диагностике патологии нервной ткани. Практическая значимость работы обосновывается перспективностью применения результатов в области современной нейроонкологии и нейрохирургии для облегчения принятия клинических решений в ходе выполнения нейрохирургических вмешательств, направленных на удаление злокачественных новообразований.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов и сформулированных выводов диссертационного исследования

Сформулированные диссертантом задачи выполнены в полном объеме. Достоверность полученных результатов обуславливается достаточным объемом выборочных данных и адекватностью примененных методов статистической обработки.

Следует отметить высокий методологический уровень работы, подтверждение полученных результатов при помощи классических общепринятых методов гистологического и иммуногистохимического анализа. Сформулированные выводы полностью основываются на полученных результатов, являются логичными и в полной мере соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, полностью аргументированы в тексте диссертации и опубликованных научных работах.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в постановке и проведении всех видов исследований, в получении всех видов изображений, систематизации, обработке и интерпретации полученных данных, формулировании выводов по результатам исследований.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования и сформулированных выводов

Научные положения и выводы диссертационной работы, сформулированные Ачкасовой К.А., представляют интерес для широкого круга специалистов и имеют ценность для целого ряда научных отраслей: биофизики, биофотоники, патологической физиологии, онкологии, нейрохирургии и др.

Материалы диссертации могут быть использованы в образовательном процессе студентов биологических специальностей, а также студентов медицинских ВУЗов.

Печатные работы, опубликованные по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных статей в международных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 3 главы в книгах, а также 19 публикаций в сборниках тезисов конференций.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Ачкасовой К.А. изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, объектов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов и библиографического указателя. Диссертация проиллюстрирована 41 рисунком и 8 таблицами. Библиографический указатель включает 158 источников, из них 144 зарубежных.

Во введении представлено подробное обоснование цели, актуальности и значимости исследования, сформулированы задачи работы, ее научная новизна, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 содержит обзор литературы, в котором приведен детальный анализ современных литературных источников по теме диссертации. Имеется раздел, дающий представление об имеющихся данных о влиянии роста и развития злокачественных новообразований головного мозга, в частности глиальных опухолей, на морфологические особенности ткани белого вещества. Кроме того, дается подробный обзор методов оценки состояния белого вещества, используемых как в эксперименте, так и в клинической практике. Также обсуждаются теоретические и практические основы метода оптической когерентной томографии, описаны принципы формирования ОКТ изображений и методы

их анализа. Приведен обзор ранее полученных результатов исследования тканей головного мозга методом ОКТ. В целом, обзор литературы дает полное представление об изучаемое проблеме.

Глава 2 посвящена детальному описанию используемых объектов и методов исследования. В *разделе 2.1.* приведена подробная характеристика исследуемых опухолевых моделей, характеристика материала, полученного от пациентов в ходе аутопсий и резекций глиальных опухолей. *Разделы 2.2. — 2.5* посвящены описанию используемой ОКТ-установки, применяемых методов гистологического и иммуногистохимического анализа, а также содержат информацию об алгоритмах обработки полученных данных. *В разделе 2.6.* приведено описание методов статистического анализа полученных данных.

В **главе 3**, посвященной результатам исследования, последовательно продемонстрированы все проведенные этапы работы. Результаты представлены в виде нескольких разделов, каждый из которых логически связан с остальными. Результаты грамотно документированы и статистически проанализированы. *Раздел 3.1.* посвящен подбору оптимальных параметров для расчета и представления коэффициента затухания, вычисляемого по ОКТ данным мозговой ткани. Был определен оптимальный алгоритм вычисления коэффициента затухания ОКТ сигнала (алгоритм с разрешением по глубине), установлена глубина вычисления коэффициента затухания в пределах ОКТ изображения (оптимальный диапазон глубин ОКТ изображения составляет 120-300 мкм), а также определена цветовая шкала цветокодированных карт, дающая оптимальный контраст между различными типами мозговой ткани (кодируемая численным диапазоном от 5 до 12 $мм^{-1}$).

В разделе 3.2. автором демонстрируются результаты корреляционного анализа коэффициента затухания нормального белого вещества и его морфологических характеристик, определенных на основании численной обработки иммуногистохимических изображений. Был использован уникальный авторский алгоритм количественной обработки иммуногистохимических изображений, с помощью которого удалось численно охарактеризовать расположение миелиновых волокон (их ориентацию и площадь, занимаемую волокнами, в поле зрения), в также количество клеточных элементов. Было установлено, что наибольшими значениями коэффициента затухания обладают области, где волокна занимают большую площадь поля зрения (корковая и подкорковая зоны). Корреляция между значениями коэффициента затухания и количеством клеточных ядер также присутствует, однако является менее существенной. По результатам данного раздела работы, Ачкасовой К.А. был сформулирован вывод о том, что основной вклад в формирование рассеивающих свойств белого вещества вносят миелиновые волокна.

Раздел 3.3. посвящен исследованию изменения коэффициента затухания ОКТ сигнала белого вещества головного мозга при развитии глиальных опухолей у экспериментальных животных. Исследуемые модели глиальных опухолей различались по степени злокачественности, темпам роста и степени инвазии в окружающие ткани. На примере мозолистого тела было показано, что инфильтративный рост глиом (модели 101/8, 10-17-2) приводит к повреждению миелиновых волокон, формированию отека и инфильтрации опухолевыми клетками. Развитие данного комплекса изменений влечет за собой статистически значимое снижение коэффициента затухания ОКТ сигнала в

сравнении с нормой и находит свое отражение на конструируемых цветокодированных картах. В частности, поврежденные области характеризуются преобладанием синего цвета и визуально неотличимы от опухолевой ткани. Развитие изолированной компрессии миелиновых волокон, наблюдаемое при росте глиомы С6, не приводит к снижению коэффициента затухания.

Финальный раздел описания результатов (*раздел 3.4.*) посвящен изучению коэффициента затухания ОКТ сигнала белого вещества перитуморальной зоны глиальных опухолей пациентов. В данном разделе Ачкасовой К.А. были впервые сформулированы ОКТ признаки поврежденного белого вещества в перитуморальной зоне глиом: в областях повреждения наблюдается статистически значимое снижение значений коэффициента затухания в сравнении с неповрежденным белым веществом, при этом они остаются статистически выше, чем у опухолевой ткани. На цветокодированных картах зоны поврежденного белого вещества характеризуются преобладанием промежуточных цветов (голубого, зеленого и желтого), что позволяет отличить их как от неповрежденного белого вещества, так и от опухоли. Кроме того, автором была определена диагностическая точность использования метода ОКТ для разграничения поврежденных зон от нормального белого вещества и опухолевой ткани, свидетельствующая о возможности интраоперационного применения данного метода при резекциях злокачественных новообразований головного мозга.

Глава 4 содержит обсуждение полученных результатов и их сопоставление с ранее опубликованными работами других научных групп, позволяющие понять место полученных результатов среди мировых исследований, посвященных использованию метода ОКТ для визуализации тканей головного мозга.

В заключении автор кратко подводит итоги основных этапов работы и резюмирует полученные результаты. Сформулированные выводы логично вытекают из полученных автором данных и полностью соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертационная работа Ачкасовой К.А. имеет классическую структуру. Автором были подробно проанализированы полученные результаты, проведено их сопоставление с результатами других научных групп, что позволяет получить полное представление о высоком научно-методическом уровне работы и определить место полученных результатов среди других мировых исследований.

Основные положения работы были многократно обсуждены на 19 научно-практических конференциях различного уровня (от регионального до международного), представлены на 3 научных конкурсах, 7 докладов были отмечены дипломами за лучшее научное выступление.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание основных разделов диссертационной работы, полученные результаты, сформулированные положения и выводы.

Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного исследования, нет. Однако, в рамках дискуссии и уточнения хотелось бы сделать следующие замечания и задать вопросы:

1. Недостаточно акцентировано внимание на том, что ткани головного мозга являются оптически однородными, в сравнении со слоистыми тканями, для исследования которых преимущественно используется метод ОКТ, что подчеркивает новизну работы.
2. В диссертационной работе представлены результаты исследований *ex vivo* образцов ткани головного мозга. Можно ли ожидать, что при *in vivo* исследовании будут получены идентичные результаты?
3. В работе не указано, была ли исследована корреляция между степенью повреждения белого вещества и степенью злокачественности глиальных опухолей у пациентов?
4. В работе отмечено, что при росте опухоли на границе с соседними областями здоровой ткани возникают механические напряжения, которые, наверное, могли бы дать дополнительную информацию о ходе злокачественного процесса, если бы были количественно оценены, например, с помощью ОКТ- эластографии. Хотелось бы узнать, есть ли возможность в рамках развиваемых в диссертации подходов и готовых алгоритмов оценивать по картам локальной оценки коэффициента затухания эти напряжения?
5. Кроме того, в диссертации присутствуют единичные неточности в подписях к рисункам и единичные опечатки.

Заключение

Диссертационная работа Ачкасовой К.А. «Определение повреждения белого вещества перитуморальной области головного мозга методом оптической когерентной томографии», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Гладковой Натальи Дорофеевны, представляющей научно-практический интерес и содержащей новое решение актуальной научной задачи, посвященной определению признаков повреждения белого вещества в перитуморальной области глиом головного мозга на основе коэффициента затухания ОКТ сигнала, вычисляемого по данным оптической когерентной томографии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, а также обоснованности сформулированных выводов и положений диссертационная работа Ачкасовой К.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ачкасова К.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Ачкасовой Ксении Андреевны на тему «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, заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры оптики и биофотоники

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», протокол № 02/24 от 29.01.2024

Отзыв составил:
Заведующий кафедрой оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный
исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского»
доктор физико-математических наук
(специальность 01.04.03 – Радиофизика),
профессор, член-корреспондент РАН
Электронная почта: tuchinvv@mail.ru
Телефон: +7 (904) 241-97-10

Тучин Валерий Викторович

Подпись В.В. Тучина удостоверяю
Ученый секретарь Федусенко
Доцент
"31"

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83
Телефон: +7 (8452) 26 - 16 - 96
Электронная почта: rector@sgu.ru
Сайт: https://www.sgu.ru/