

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01 - 24/147 - 2022

решение диссертационного совета от 31 января 2023 года № 1

О присуждении Ширяеву Артему Анатольевичу, гражданину РФ ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака» в виде рукописи по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 10 ноября 2022 г., протокол №17/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.15, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2, (Приказ ректора № 1193/Р от 15.11.2021г.).

Ширяев Артем Анатольевич, 1980 года рождения, в 2003 году окончил Смоленскую государственную медицинскую академию, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Диагностика и лечение непаразитарных кист селезенки» по специальности 14.01.17 – Хирургия защитил в диссертационном совете при Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова 2010 году.

С 2021 года соискатель кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ширяев Артем Анатольевич работает в должности врача онколога онкологического отделения противоопухолевой терапии УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 года, по настоящее время; по внутреннему совместительству в должности ассистента кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2022 года, по настоящее время; в должности научного сотрудника лаборатории молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга (работа по совместительству) ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет) с 2021 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Решетов Игорь Владимирович, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, заведующий кафедрой.

доктор физико-математических наук, профессор Лощенов Виктор Борисович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук», Центр естественно-научных исследований, лаборатория лазерной биоспектроскопии, отдел светоиндуцированных поверхностных явлений, руководитель лаборатории.

Официальные оппоненты:

Кулезнева Юлия Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел лучевых методов диагностики и лечения, руководитель отдела

Фёдоров Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической хирургии, научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, главный научный сотрудник

Акопов Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский

институт хирургии и неотложной медицины, отдел торакальной хирургии,
руководитель отдела

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно - практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Панченковым Дмитрием Николаевичем, главным научным сотрудником-советником директора, указала, что диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича на тему «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии онкологии и осуществлено решение крупной научной проблемы диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой, имеющей важное народнохозяйственное значение, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Ширяев Артем Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия (медицинские науки).

Соискатель имеет 60 опубликованных работ, из них 26 по теме диссертации, общим объемом 4,8 печатных листа, них 7 научных статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 10 публикаций в журналах, включенных в базу данных Scopus; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 публикация в научном журнале; 2 монографии; 3 патента.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Ширяев А. А.** Внутривидеопроцедурная видеофлюоресцентная диагностика и комбинированное минимально инвазивное лечение холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой: первый опыт в России / **Ширяев А.А.**, Мусаев Г.Х., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Левкин В.В., Охотникова Н.Л., Волков В.В., Лощенов В.Б., Макаров В.И., Ветшев С.П., Булгин Д.В. // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2017. – № 1. – С.71–81.

2. **Shiryaev AA.** Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice / **Shiryaev AA**, Musaev GK, Levkin VV, Reshetov IV, Loshchenov MV, Alekseeva PM, Volkov VV, Linkov KG, Makarov VI, Shchekoturov IO, Borodkin AV, Loschenov VB // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Jun;26:218-223. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.006 [**Scopus Q2**].

3. **Artem Shiryaev.** Investigated spectral-fluorescent properties of endogenous porphyrins of the wild boar hepatobiliary system optimize the diagnostics and treatment of cholangiocarcinoma with FD and PDT / **Artem Shiryaev**, Polina Alekseeva, Kanamat Efendiev, Dmitry Yakovlev, Arkadii Moskalev, Elizaveta Kozlikina, Pavel Kharnas, Igor Reshetov, Vladimir Levkin, Victor Loschenov // *Opt. Eng.* – 2020. – № 59(6). [**Scopus Q1**].

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, ученого секретаря Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Степановой Юлии Александровны; доктора медицинских наук, профессора, руководителя хирургической клиники Акционерного общества «Европейский медицинский центр»; профессора кафедры неотложной и общей хирургии им. А.С. Ермолова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Чжао Алексея Владимировича; доктора медицинских наук, профессора, директора проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Борсукова Алексея Васильевича; доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника хирургического отделения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Сагайдака Игоря Всеволодовича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Левчука Александра Львовича; доктора физико-математических наук, старшего научного сотрудника РАН, заведующего лабораторией радиационной биофизики и биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Физический институт им. П.Н. Лебедева» Российской академии наук – Завестовской Ирины Николаевны; доктора

физико-математических наук, профессора, профессора кафедры физики низких температур и сверхпроводимости физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – Тимошенко Виктора Юрьевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно - практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что работа представляет собой законченный вид научного исследования, написанного на стыке наук и, несмотря на то, что имеет цель с задачами, касающиеся онкологии, включает применение новых методик, фотосенсибилизаторов, оборудования, что потребовало привлечение знаний из: биологии, химии, лазерной физики, биофизики, фармацевтики, инженерии и др.. В связи с этим, принято решение о привлечении второго научного консультанта, имеющего научные публикации и патенты по вышеописанным дисциплинам - доктора физико-математических наук, профессора, руководителя лаборатории Лазерной биоспектроскопии ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), заведующего кафедрой № 87 ИФИБ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». В.Б. Лощенов является соавтором всех ведущих опубликованных работ и патентов по теме диссертации.

Научная новизна:

Изучены основные проблемы в диагностике и лечении стенозирующего холангиоцеллюлярного рака и возможные пути решения.

Разработан на основании эксперимента, *in vitro* и *in vivo*, новый метод фототераностики под контролем видеофлуоресцентного исследования. Определены на лабораторных моделях исходные параметры облучения биологических сред, имитирующих оптические свойства эпителиальных тканей и различных тканей гепатобилиарной системы. Установлен порядок обработки спектральных и видеофлуоресцентных данных во избежание ошибок измерения с учетом особенностей оптических свойств тканей. Эти результаты явились исходными для проведения корректных измерений и воздействий на ткани человека в клинических условиях. Продемонстрированы методологические особенности фототераностики при ее применении в гепатобилиарной зоне павианов гамадрилов (*Papio hamadryas*). Определены оптимальные параметры дозы, времени и способ подведения световой энергии в гепатобилиарную область с целью диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака.

Апробирован новый метод фототераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-0-БИОСПЕК на опухолях визуально доступных локализаций, для унификации методики. Разработанное оборудование и методика обеспечили равномерное распределение световой энергии, при опухолях различных визуально доступных локализаций, максимизируя эффект контроля и минимизируя повреждения соседних тканей, что позволило аппроксимировать методологию на более сложные локализации, к которым относится холангиоцеллюлярный рак.

Впервые применена внутривидеотераностическая видеофлуоресцентная диагностика у больных холангиоцеллюлярным раком, что позволило получать как флуоресцентное изображение, так и определять индекс флуоресценции в тканях. Получена достоверная прямая корреляция между

методами лазерной спектроскопии и видеофлуоресцентным исследованием. Зафиксировано, что разработанная методика внутрипротоковой видеофлуоресцентной диагностики не менее чем в 94 % случаев позволяет установить накопление фотосенсибилизатора в опухолевой структуре.

Оценена клиническая эффективность и безопасность методики эндопротезирования с внутрипротоковой фотодинамической тераностикой опухолевого стеноза желчных протоков по сравнению с группой сравнения.

Разработан методологический подход (алгоритм) комбинированного минимально инвазивного лечения нерезектабельного стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, включающего чрескожные минимально инвазивные желчеотводящие технологии под контролем УЗИ и рентгеноскопии с внутрипротоковой фотодинамической тераностикой. Показано, что комбинированное применение билиарного стентирования в сочетании с внутрипротоковой фототераностикой позволило увеличить продолжительность безжелтушного периода и медианы выживаемости у больных основной группы, а также улучшить показатели оценки состояния пациентов по шкале ECOG и индексу Карновски. Все выше изложенное подтверждено приоритетными публикациями в изданиях научных баз Web of science и Scopus (Photodiagnosis and photodynamic therapy (импакт-фактор 3.6), Journal of Clinical Medicine (импакт-фактор 4.9) , European Journal of Surgical Oncology (импакт-фактор 4.4), Cancers (импакт-фактор 6.5), Photonics (импакт-фактор 2.5)) и другие, а также тремя патентами РФ:

- на изобретение RU2767264C1 «Способ проведения внутрипротоковой фототераностики холангиоцеллюлярного рака»;
- на полезную модель RU203175U1 «Видеофлуоресцентное устройство для анализа внутритканевого распределения ФС дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов злокачественных новообразований головы и шеи»;
- на изобретение RU2777486C1 «Устройство для проведения ФДТ с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля

фотобличинга фотосенсибилизатора.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании детального изучения клинического материала доказана целесообразность выполнения внутрипротоковой видеофлуоресцентной диагностики для получения флуоресцентного изображения опухоли и определения индекса флуоресценции, свидетельствующего о повышенном накоплении фотосенсибилизатора в области злокачественного поражения протоков, с последующей локальной фотодинамической терапией опухолевой стриктуры и стентированием билиарного тракта, как окончательного варианта желчеотведения, у больных стенозирующим нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком.

Создана концепция использования оптических (в частности поглощающих, рассеивающих и флуоресцентных) свойств тканей с оценкой возможности применения отечественного видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) при фотодинамической тераностике злокачественных опухолей, а также персонализированного контроля проведения фотодинамической терапии с использованием эффекта снижения интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора (фотобличинга) в зависимости от дозы облучения.

Даны и проведены обоснование, разработка и внедрение в клиническую практику метода диагностики злокачественного поражения с применением отечественного оборудования (модуля УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) для получения видеофлуоресцентного изображения опухоли, а также определения индекса флуоресценции, свидетельствующего о количестве (концентрации) фотосенсибилизатора в тканях.

Разработанный и представленный автором методологические аспекты диагностики и лечения нерезектабельного стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, позволяют повысить информативность диагностики и качество лечения больных, повысить медиану выживания и длительность безжелтушного периода без снижения качества жизни больных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты диссертации внедрены в лечебную практику онкологических и хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в специализированных клиниках и федеральных медицинских центрах для улучшения результатов лечения больных нерезектабельным стенозирующим холангиоцеллюлярным раком.

Практическим значением диссертационной работы является обоснование использования видеофлуоресцентного исследования опухолевого поражения желчных протоков, позволяющего одновременно получить флуоресцентную визуализацию и концентрацию фотосенсибилизатора до проведения фотодинамической терапии и после с целью контроля за необходимой (достаточной) дозой и временем лазерного облучения. Внедрение результатов работы в клиническую практику повышает эффективность билиарного стентирования как оптимального способа желчеотведения, увеличивая проходимость стента, обеспечивая более длительный безжелтушный период, что позволит пациентам дополнительно провести различные варианты системного противоопухолевого лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области медицинских наук, теоретическое обоснование построено на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными данными по её теме.

Задачи исследования поставлены адекватно, в соответствии с целью и анализом современной научной российской и зарубежной литературы (397 источников).

Исследование выполнено на высоком методическом уровне, включает предклиническую (экспериментальную) и клиническую части, все разделы полно и содержательно раскрыты, хорошо проиллюстрированы. В работе использовались современные, разрешенные к применению Минздравом Российской Федерации, методы клинического обследования больных.

Методики сбора и обработки исходной информации – современные и актуальные. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке, подтверждены точностью регистрации первичной документации, в которых отражен объем анамнестических, клинико-инструментальных исследований и статистическая обработка. В процессе работы на всех этапах исследования применялись общенаучные методы (анализ, синтез, индукция и дедукция, моделирование, обобщение, сравнение и др).

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов диссертационного исследования, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и статистически обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им лично проведены все этапы работы, определены цель и задачи, разработан план исследования и методы его реализации. Автором самостоятельно проводился набор материала, ведение баз данных. При непосредственном участии исследователя организована и проведена экспериментальная часть диссертационной работы. Автором самостоятельно проанализированы результаты диагностики и лечения 32 больных с опухолями различных визуально доступных локализаций (кожные покровы, органы головы и шеи, шейки матки) для унификации методики и дальнейшего аппроксимирования на более сложную локализацию, к которой относится рак желчных протоков. Автор проанализировал и статистически обработал результаты диагностики и лечения 100 пациентов с нерезектабельным стенозирующим холангиоцеллюлярным раком. Самостоятельно или при личном участии проведены хирургические операции пациентам основной группы, ведение и наблюдение их в стационаре.

Выводы и практические рекомендации, представленные по результатам проделанной работы, сформированы автором лично.

По результатам исследования автором опубликовано 26 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета (Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 2 монографии, 3 патента. Основные результаты освещены на многочисленных научно-практических конференциях как общероссийского масштаба, так и международных конгрессах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Ширяев Артем Анатольевич ответил, на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 31 января 2023 года диссертационный совет принял решение: За решение научной – улучшение результатов диагностики и лечения больных стенозирующим холангиоцеллюлярным раком методами фототераностики, имеющей важное значение для развития медицины.

Присудить Ширяеву Артему Анатольевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 17 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 13, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
член-корр. РАН,
д.м.н., профессор



Паршин Владимир Дмитриевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н.

Ветшев Федор Петрович

«02» февраля 2023 года