

## **Отзыв**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Акопова Андрея Леонидовича на диссертационную работу Ширяева Артема Анатольевича «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Стенозирующий холангиоцеллюлярный рак является серьезной проблемой современной клинической онкологии. Вне зависимости от гистологических вариантов и моделей роста холангиоцеллюлярного рака, на определенных этапах своего развития он осложняется механической желтухой и зачастую к моменту постановки диагноза пациенты оказываются неоперабельными либо в силу местной распространенности процесса, либо вследствие отдаленного метастазирования. До недавних пор это определяло возможность использования только паллиативных, симптоматических методов лечения. Появление новых лечебных опций, в частности с использованием тераностики, может несколько изменить такую плачевную ситуацию. Использование фармацевтических композиций, имеющих комплексное терапевтическое и диагностическое применение, несомненно актуально и имеет большой научно-практический потенциал. Диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича посвящена проблеме диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, с применением минимально инвазивных технологий в комбинации с фотодинамической тераностикой.

Представленное диссертационное исследование находится на стыке нескольких дисциплин, как клинических, так и фундаментальных. Значимость проблемы очевидна, а ее актуальность не вызывает сомнений.

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

Автором использован современный методологический подход к планированию и выполнению работы, включающей экспериментальную и клиническую части. Исследование характеризуется высоким методологическим уровнем. Научные положения,

выносимые на защиту, полученные результаты, выводы и практические рекомендации имеют высокую степень обоснованности.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Автором проведен анализ глубокий анализ литературы, посвященной проблемам диагностики и лечения холангиоцеллюлярного рака. Изучены возможные пути решения диагностических и лечебных задач.

Разработанный алгоритм комбинированного минимально инвазивного лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, включающего чрескожные желчеотводящие вмешательства с фотодинамической тераностикой, позволил улучшить результаты диагностики и лечения этой сложной категории больных.

В работе представлен новый способ тераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-0–БИОСПЕК на опухолях визуально доступных локализаций с дальнейшей трансляцией методики на более сложную локализацию, к которой относится рак желчных протоков.

Фотодинамическая терапия проводилась с персонализированным контролем фотообесцвечивания тканей в процессе лечения, что показало клиническую эффективность и безопасность.

В результате комплексного подхода в лечении стенозирующего холангиоцеллюлярного рака увеличилась выживаемость и безжелтушный период, а также качество жизни пациентов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Разработанную методологию фототераностики у больных нерезектабельным раком желчных протоков, основанную на применении итервенционных технологий с методами фотоники и персонализированным контролем, можно считать новым направлением в медицине. Практическая значимость работы подтверждается тремя полученными патентами Российской Федерации.

Материалы диссертации могут быть использованы для учебно-методических пособий для практикующих врачей и студентов медицинских вузов.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертационной работы, а также полученные результаты диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 26 работ, 21 научная статья 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; из них 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of science и Scopus), 2 монографии, 3 патента.

## **Оформление и содержание работы**

Диссертационная работа А.А. Ширяева построена традиционно, в полном объеме отражает основную цель и результаты научного исследования. Она изложена на 331 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы предклинических исследований, а также, глав, посвященных обоснованию методологических аспектов фототераностики и анализу полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы включает 397 источников, в том числе 49 отечественных и 348 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 143 рисунками, 3 формулами.

Работа информативна, интересно читается, изобилует детальным методологическим описанием используемых методик, что делает ее исключительно практически значимой не только для онкологов и хирургов, радиотерапевтов, но и широчайшего круга смежных специалистов. При этом предлагаемые практические подходы научно обоснованы.

В первой главе (обзоре литературы) подробно рассмотрена проблема диагностики и лечения холангиоцеллюлярной карциномы. Представлены данные об эпидемиологии, особенностях развития и прогностических характеристиках заболевания. Не обошел автор вниманием и относительно новые методы диагностики, в частности конфокальной лазерной эндомикроскопии, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), описаны возможности молекулярно-генетических исследований, направленных на верификацию процесса. Автором детально описаны различные варианты билиарной декомпрессии при опухолевом стенозе желчных протоков, а также возможности хирургического и системного лечения холангиоцеллюлярного рака.

Отдельный раздел обзора литературы посвящен детальному описанию фотодинамической тераностики, механизмам и эффектам фотодинамического воздействия, экспериментальному моделированию формирования холангиокарциномы, описываются методологические аспекты видеофлуоресцентной диагностики с эволюцией

предлагавшихся методик и разработкой методов количественного анализа флуоресцентной визуализации. Приводятся литературные данные о фотодинамической терапии билиарного стеноза. Конец этой главы логично завершён выводами проведенного литературного анализа.

Во второй главе представлен общий дизайн исследования, подробное описание материально-технического оснащения и методологии выполняемых вмешательств. Детально описаны используемые фотосенсибилизаторы, методология оценки их накопления, уточнения границ опухолевого поражения, использования аппаратуры для получения флуоресцентного изображения, методологии спектрально-флуоресцентной диагностики, а также в масштабе реального времени анализа динамики накопления препарата в сравнении опухоль/норма и расчета флуоресцентной контрастности опухоль/норма. Методологически описаны особенности исследования при полном и частичном опухолевом стенозе, с использованием волоконно-оптических катетеров с торцевым и боковым окном фиксации обратного излучения. Детально описана методология анализа полученных данных с использованием специального программного обеспечения. Описана оценка концентраций фотосенсибилизаторов по спектрам флуоресценции с использованием источника лазерного излучения с длиной волны 660 нм, которая ранее использовалась только для проведения фотодинамической терапии, а в настоящем исследовании использована и для флуоресцентной диагностики.

В третьей главе представлены результаты исследования оптических свойства тканей внутри- и внепеченочных желчных протоков *in vitro* и *in vivo*, в том числе на лабораторных моделях с использованием гепатобилиарного комплекса дикого кабана *post mortem* и на приматах.

Все процедуры были выполнены в соответствии с этическими стандартами, и требованиями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных целей.

Проанализирована глубина проникновения лазерного излучения во внепеченочные и внутрипеченочные протоки при разной мощности излучения. Не выявлено патологических изменений (на макро- и микроскопическом уровнях), обусловленных токсичностью, местно-раздражающим действием, иммунотоксичностью, иммуногенностью фотосенсибилизаторов в исследуемых внутренних органах и тканях. Изучены возможности спектральных и видеофлуоресцентных измерений на различных лабораторных моделях, имитирующих ткани гепатобилиарной системы человека, что позволило произвести настройку параметров измерений и обработки данных для последующего переноса в клинические условия.

Четвертая глава исследования посвящена обоснованию методологических аспектов фототераностики. Автором разработан комплексный подход к внутрипротоковому лечению нерезектабельного рака желчных протоков, осложненного механической желтухой, включающий в себя чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии, внутрипротоковую эндовидеофлуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию. Представлен новый способ флуоресцентной диагностики злокачественного поражения желчных протоков с использованием видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии. Усовершенствованы минимально инвазивные технологии в лечении нерезектабельного стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, включающие стентирование желчных протоков с внутрипротоковой фототераностикой, проведен сравнительный анализ результатов лечения и качества жизни этой категории больных.

В завершении работы представлен анализ полученных результатов, который объективизирует эффективность фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака с комбинированным применением минимально инвазивных технологий, позволивший сформировать логичные выводы и практические рекомендации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Текст автореферата в полной мере отражает основные положения и выводы, представленные в диссертации и выносимые на защиту.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний и вопросов к диссертационной работе не возникло.

#### **Заключение**

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, 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.

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

Руководитель отдела торакальной хирургии  
НИИ хирургии и неотложной медицины  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н. по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия  
профессор Андрей Леонидович Акопов

«15» декабря 2022



ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
8 (812) 338-78-95 info@1spbgmu.ru

Подпись руки заверяю: *Акопов А.Л.*  
Специалист по кадрам *ЕВ*  
Е.В.Руденко  
«15» 12 2022 г.