

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

 Д.В. Бутнару

 2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

На основании решения заседания кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Диссертация «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гилядова Аида Владимировна, 1991 года рождения, гражданство Российской Федерации. Окончила Федеральное Государственное бюджетное учреждение высшего образования Московский Государственный Медико-



Стоматологический Университет в 2014 году по специальности «Лечебное дело» с отличием.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1393/Аэ выдана 22.02.2022 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности ассистента кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель: Решетов Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, директор института кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Исследование эффективности применения фототерапии при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Гилядовой Аиды Владимировны на тему «Исследование эффективности применения фототерапии при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» на соискание ученой степени кандидата 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 имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Гилядовой Аиды Владимировны на тему: «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» посвящена изучению возможностей применения фототераностики как комплексного подхода к лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

В настоящее время перспективным методом диагностики и лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки и раннего инвазивного рака шейки матки является фототераностика: совместное использование методов флуоресцентной диагностики и лечения с использованием фотодинамической терапии. Терапевтический эффект фотодинамической терапии заключается в образовании свободных радикалов, в частности, синглетного кислорода, который вызывает локальное фотоокисление, повреждение и разрушение клеток, подвергшихся онкотрансформации.

В то же время имеющиеся на сегодняшний день сведения о возможностях применения фототераностики как перспективного подхода к лечению интраэпителиальной неоплазии шейки матки и раннего инвазивного рака шейки матки не систематизированы. Требуют уточнения механизмы воздействия используемого лечебного фактора на клетки эпителия шейки матки. Четко не сформулированы показания к применению фототераностики при данной патологии, отсутствуют алгоритмы использования метода в лечении интраэпителиальной неоплазии шейки матки и раннего инвазивного рака шейки матки. Все это свидетельствует о высокой актуальности представленной работы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана программа

диагностики, лечения и дальнейшего наблюдения за пациентками с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки. Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично участвовал в наборе и скрининге пациенток, их обследовании и лечении, проводил статистический анализ полученных материалов, автором лично произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Работа выполнена на репрезентативной выборке пациентов: в рамках исследования обследовано и пролечено 94 пациентки с морфологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки тяжелой степени и преинвазивными раком шейки матки.

Автором выбран адекватный дизайн исследования, при этом проведено сравнительное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности применения фототераностики и стандартных методов лечения интраэпителиальных поражений шейки матки и рака шейки матки.

Проведен анализ международного и российского опыта лечения ВПЧ-ассоциированных неоплазий шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

Научные положения и выводы представленной работы основаны на значительном фактическом материале, полученном с помощью комплекса различных методов исследования, обработанном с использованием адекватного статистического аппарата.

Большой объем материала, собранный автором, применение современных методов исследования и анализа данных не позволяют сомневаться в достоверности полученных результатов.

Научная новизна результатов проведенных исследований
Продемонстрированы возможности фототераностики, заключающиеся применительно к рассматриваемой патологии в использовании уточняющей флуоресцентной диагностики, которая представляет собой совместное использование методов спектрально-видео-флуоресцентной диагностики интраэпителиальных цервикальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки и лечебного эффекта фотодинамической терапии с одновременной оценкой контроля эффективности проводимой терапии.

Осуществлено патогенетическое обоснование применения метода фототераностики, разработаны алгоритмы использования данного подхода к лечению интраэпителиальных цервикальных новообразований и преинвазивного рака шейки матки.

В данном исследовании оценена эффективность и безопасность разработанного подхода к лечению интраэпителиальных неоплазий шейки матки и преинвазивного рака шейки матки. Продемонстрировано, что фототераностика является высокоэффективным и малоинвазивным комплексом лечебно-диагностических мероприятий при интраэпителиальных поражениях шейки матки и преинвазивном раке шейки матки.

Показано, что безопасность применения метода обусловлена тем, что при его реализации отмечено минимальное количество нежелательных явлений и побочных реакций в раннем и отдаленном (позднем) периоде от проведенного лечения.

Практическая значимость проведенных исследований

На основании полученных данных сформулированы рекомендации по диагностике и усовершенствованы методы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки тяжелой степени CIN III и преинвазивного рака шейки матки с использованием фототераностики.

Полученные результаты подтверждают преимущество использования фототераностики при диагностике и лечении рассматриваемой в работе

патологии по сравнению с альтернативными методами лечения: абляционными, эксцизионными и конизацией шейки матки.

Сформулированы показания и противопоказания к проведению фототераностики. Установлено, что использование данного метода способствует успешному результату лечения патологических очагов на слизистой шейки матки.

Показано, что реализация метода позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики шейки матки, что является важнейшим критерием в отношении сохранения фертильности у пациенток с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени CIN III/HSIL и преинвазивным раком шейки матки.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что в них поставлена и решена научная задача повышения эффективности и безопасности лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки на основании применения метода фототераностики.

Данные, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют усовершенствовать оказание медицинской помощи пациенткам с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гилядовой Аиды Владимировны на тему «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» внедрены в учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины онкология, читаемых лекциях

для студентов 6 курса, ординаторов по специальности подготовки
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Акт № 128 от 19.09.2022 г.)

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике специалистов кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, онкологических и хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт № 129 от 19.09.2022 г.)

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» (исполнитель – Гилядова Аида Владимировна). Выписка из протокола № 22–21 от 09.12.2021.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия: пункту 1-«Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма»; пункту 10-«Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях,

индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed), 4 иные публикации по результатам исследования, 1 патент.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. **Гилядова А.В.**, Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // **Biomedical Photonics**. -2022. – Т. 10, №. 4. – С. 59-67. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67 .
2. **Гилядова А.В.**, Ищенко А.А., Аполихина И.А., Саидова А.С., Ширяев А.А., Самойлова С.И., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний и рака шейки матки // **Акушерство и гинекология**. - 2022. - № 5. - С.35-44. doi.org/10.18565/aig.2022.5.35-42
3. Решетов И.В., **Гилядова А.В.**, Ищенко А.А., Ищенко А.И., Ширяев А.А., Самойлова С.И., Дуванский Р.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Лощенов М.В., Лощенов В.Б. Фотодинамическая терапия предрака и рака шейки матки с лазерным возбуждением флуоресценции с эффектом фотобличинга. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. -2022; 21(4): 40–52. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-40-52.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus:

1. Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Loshchenov M.V., Shiryayev A.A., Ishchenko A.A., **Gilyadova A.V.**, Karpova R.V., Reshetov I.V., Loschenov V.B. Combined spectral- and video-fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy. **Laser Physics Letters** / Laser Physics Letters. - 2020. - Vol.17(10).- P.10560. doi: 10.1088/1612-202x/abaeba.
2. **Gilyadova A.**, Ishchenko A., Shiryayev A., Alekseeva P., Efendiev K., Karpova R. et al. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // **Cancers** - 2022. - Vol.14 (1). - P.211. doi: 10.3390/cancers14010211,

3. **Gilyadova A**, Ishchenko A, Ishenko A, Samoiloa S, Shiryaev A, Kiseleva A, Petukhova N, Efendiev K, Alekseeva P, Stranadko E, Loschenov V, Reshetov I. Analysis of the Results of Severe Intraepithelial Squamous Cell Lesions and Preinvasive Cervical Cancer Phototheranostics in Women of Reproductive Age. *Biomedicines* 2022; 10(10):2521. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102521>.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Гилядова А.В., Ищенко А.А., Решетов И.В. Совершенствование диагностики и лечения интраэпителиальных неоплазий шейки матки, ассоциированных с носительством вируса папилломы человека, путем применения фотодинамической терапии с лазерным возбуждением флуоресценции // Сборник тезисов доклада XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – М., 2021. – С. 99-100.

2. Гилядова А.В., Ищенко А.А., Решетов И.В. Фототераностика - современный подход к диагностике и лечению интраэпителиальных неоплазий шейки матки и преинвазивного рака шейки матки // Сборник тезисов доклада XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» – М., 2021. – С. 100-101.

3. Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Yakovlev D.V., Shiryaev A.A., Ishchenko A.A., Gilyadova A.V., Samoiloa S.I., Amirkhanova L.M., Loschenov V.B. Precise fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy// *Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 4th International Symposium and International School for Young Scientists. Book of Abstracts. Moscow, 2019. P. 98-99.*

4. Piterskova L.S., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Shiryaev A.A., Ishchenko A.A., Gilyadova A.V., Loschenov V.B. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of cervical neoplasms // *Physics, Engineering and Technologies for BioMedicine. The 5th International Symposium and International School for Young Scientists on. Moscow, 2020. P. 133-134.*

Патенты: 1. Алексеева П. М., Эфендиев К. Т., Лощенов М. В., Гилядова А. В., Ищенко А. А., Ширяев А. А., Решетов И. В., Лощенов В. Б. Способ

фотодинамической терапии новообразований шейки матки и вульвы под контролем совместной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда. Патент на изобретение № 2782643 от 31.10.2022 .

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Научно-практическая конференция АДИОР «Современные аспекты диагностики и лечения в онкогинекологии» (Москва, 2021);
2. Научно-практическая конференция с международным участием, посвященной 35-летию ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России «Лазеры в медицине 2021 г.» (Москва, 2021);
3. «The 3rd International Webinar on Cancer Research and Oncology» (online meeting, 2022);
4. XI Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Москва, 2022);
5. 24-ая Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранения здоровья матери и ребенка-приоритетные направления» (Волгоград, 2022).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО 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, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гилядовой Аиды Владимировны «Исследование эффективности применения фототераностики при

интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 25 чел.

Результаты голосования: “за” – 25 чел., “против” – нет, “воздержалось” нет, протокол №10/1 от 3 октября 2022 г.

Председательствующий на заседании
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии,
радиотерапии и реконструктивной хирургии
Института клинической медицины
имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.Л. Истранов

