

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии
наук», академик РАН, доктор биологических
наук, профессор



В.А. Степанов

«31» марта 2023 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической
значимости диссертационной работы Гилядовой Аиды Владимировны
«Исследование эффективности применения фототераностики при
интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и
преинвазивном раке шейки матки», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время доказано, что папилломавирусная инфекция является наиболее распространенным инфекционным заболеванием, передаваемым половым путем, у взрослого населения. По оценкам специалистов, вероятность заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение жизни у женщин к 45 годам составляет более 80%. Максимальная распространенность ВПЧ наблюдается у пациенток в возрасте до 25 лет.

К настоящему времени предложен ряд методов диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, основными из них являются: цитологическое исследование соскобов экто- и

эндоцервикса, молекулярно-биологические методы, позволяющие идентифицировать генотип ВПЧ с определением степени вирусной нагрузки, расширенное кольпоскопическое исследование.

Для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий широко применяются методы абляции и эксцизии, в том числе электро-, радио-, лазерная и криодеструкция, петлевая электрохирургическая эксцизия, конизация холодным ножом и лазерная конизация. Однако, вышеперечисленные методы лечения являются инвазивными, их использование может приводить к структурно-функциональным изменениям шейки матки и негативно влиять на репродуктивный потенциал пациентки.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает оптическая фототераностика, поскольку ее применение характеризуется минимальной инвазивностью и минимальным сопутствующим повреждением нормальных окружающих тканей. Концепция фототераностики доказала свою эффективность, основанную на оценке флуоресценции веществ - фотосенсибилизаторов и включает диагностику и терапию. Флуоресцентная визуализация, которая осуществляется при проведении фотодинамической терапии (ФДТ), также позволяет проводить одновременно диагностику, дозиметрию, мониторинг лечения и корректировать проводимую терапию.

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 патологии шейки матки, отсутствуют алгоритмы использования метода в лечении этой патологии. Все это обуславливает научную актуальность

представленной работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия по тематике, методам исследования и научным положениям, поскольку освещает вопросы особенностей лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках представленной работы автором впервые апробированы возможности фототераностики, продемонстрирована эффективность использования уточняющей флуоресцентной диагностики, которая представляет сочетание методов спектрально- и видео-флуоресцентной диагностики интраэпителиальных цервикальных неоплазий, преинвазивного рака шейки матки.

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

Впервые представлены сведения о клинической эффективности предложенного автором подхода к лечению патологических очагов на слизистой шейки матки, при этом показано, что результаты применения метода обеспечиваются избирательностью воздействия на патологически измененные очаги экзоцервикса. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что совместное применение методов видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики для выявления неоплазий шейки

позволяет контролировать процесс ФДТ на всех этапах проведения процедуры, обеспечивая индивидуализированный подход к назначению этого вида лечения.

Впервые показано, что безопасность применения метода обусловлена тем, что при его реализации осуществляется воздействие на патологические очаги, не вызывающее повреждения неизмененных окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, что позволяет сохранить нормальное анатомо-функциональное состояние шейки матки после проведенного лечения, что безусловно важно реализации последующей репродуктивной функции.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Результаты, полученные в ходе выполнения работы, позволили автору оптимизировать подходы к диагностике и лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки на основании применения метода фототераностики, предусматривающие проведение фотодинамической терапии с одновременным лазерным возбуждением флуоресценции.

При этом продемонстрирована возможность одновременного проведения спектрально-флуоресцентной диагностики и ФДТ с использованием источника излучения, позволяющего в режиме реального времени оценивать индекс контрастности и контролировать фотоблитчинг фотосенсибилизатора в облучаемой области.

Полученные результаты подтверждают преимущество использования фототераностики при диагностике и лечении интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки по сравнению с традиционными методами лечения. При этом показано, что применение этого подхода позволяет сохранить нормальное анатомо-

функциональное состояние шейки матки, что является важнейшим критерием в отношении сохранения фертильности у пациенток с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки.

Полученные результаты позволили автору сформулировать показания и противопоказания к проведению фототераностики у женщин с патологией шейки матки.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость представленной диссертации. Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов исследования и статистической обработки и представляет собой законченный научно-квалификационный труд.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Гилядовой А.В. 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 проведен анализ международного и российского опыта лечения ВПЧ-ассоциированных неоплазий шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

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

Материалы, представленные в работе в виде таблиц и рисунков, наглядно отражают полученные данные. Высокая степень обоснованности научных положений диссертационной работы определена четко сформулированной целью и задачами, а также применением комплекса современных методов исследований.

Вышеизложенное позволяет сделать заключение о высокой степени обоснованности и достоверности научных положений представленной работы.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии в выполнении всех этапов работы: выборе направления исследования, формулировке цели и задач работы, сборе и анализе материала, представлении результатов исследования на конференциях и конгрессах. Соискателем разработана программа диагностики, лечения и дальнейшего наблюдения за пациентками с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки, выполнена статистическая обработка полученных данных, подготовка заключения, выводов и практических рекомендаций по полученным результатам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется использовать полученные результаты в клинической практике, а также в педагогическом процессе при обучении студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов, слушателей

последипломного образования врачей.

С учетом результатов, полученных в ходе выполнения представленной работы, следует рекомендовать к использованию метод фототераностики для проведения терапии ВПЧ- ассоциированных тяжелых дисплазий шейки матки и преинвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

При проведении флюоресцентной диагностики целесообразно выполнение видеофлюоресцентной диагностики, позволяющей визуально оценивать границы новообразования за счет неравномерности накопления контрастного препарата, и спектрально-флюоресцентной диагностики, позволяющей уточнять границы новообразований, оценивать индекс концентрации контрастного препарата и величину фотобликинга (уменьшение интенсивности флюоресцентной эмиссии при облучении молекулы красителя лазерным излучением).

Печатные работы автора

По теме диссертации 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). Получен патент на изобретение № 2782643 «Способ фотодинамической терапии новообразований шейки матки и вульвы под контролем совместной видео- и спектрально-флюоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда» (дата

государственной регистрации – 31.10.2022 г.).

Структура и содержание работы, ее завершенность

Диссертационная работа Гилядовой А.В. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Результаты собственных исследований обобщены, продемонстрирована взаимосвязь работы с данными научной литературы, доказана обоснованность выдвинутой гипотезы.

Выводы аргументированы, раскрывают поставленные задачи исследования, отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов.

Разработанные автором практические рекомендации подтверждают практическую значимость работы, результаты могут быть использованы при ведении пациенток с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки.

В целом благоприятное впечатление производят профессиональный стиль изложения материала, глубина и последовательность выполненного анализа литературных и собственных данных.

Достаточный объем проведенного исследования и качественная обработка материала на основе применения современных методов медицинской статистики дают основание считать полученные результаты достоверными. Научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана научным языком, разделы взаимосвязаны между

собой, диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В тоже время хотелось знать мнение автора по следующему вопросу:

- в основной группе, где применялся предлагаемый метод лечения предраковых изменений и преинвазивного рака шейки матки были получены достоверно лучшие результаты по сравнению с группой сравнения, но в тоже время полный регресс патологического очага наблюдался в 86,7%, с чем были связаны неудовлетворительные результаты в 13,3% случаев больных и какова была тактика по отношению этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гилядовой Аиды Владимировны «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), является завершенным научно-квалификационным трудом, содержащим новое решение актуальной научной задачи - применения фототераностики в качестве комплексного подхода к лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 16 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Гилядовой А.В. «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» обсужден и одобрен на заседании отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 3 от «29 марта» 2023 года).

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия,
заведующий отделением гинекологии
НИИ онкологии Федерального государственного
Бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Коломиец Лариса Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Коломиец Л.А.
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
кандидат биологических наук

Хитринская И.Ю.

«31 » марта 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Адрес: Россия, 634050, г.Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д.10

Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76

E-mail: onco@tnimc.ru

Сайт: <http://www.onco.tnimc.ru>