

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 кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01 - 07/021 - 2023

решение диссертационного совета от 27 апреля 2023 года № 6

О присуждении Гилядовой Аиде Владимировне, гражданке РФ ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки» в виде рукописи по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принята к защите 9 марта 2023 г., протокол № 3/1 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.).

Гилядова Аида Владимировна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, по специальности «Лечебное дело».

С 2021 года соискатель на кафедре онкологии, радиотерпии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Гилядова Аида Владимировна работает 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 2021 года по настоящее время; в должности врача акушера-гинеколога гинекологического отделения Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2021 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Исследование эффективности применения фототераностики 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 им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– 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 имени Н.В. Склифосовского, кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Антонова Ирина Борисовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенрадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория профилактики ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний, заведующая лабораторией

Дуванский Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, факультет непрерывного медицинского образования, кафедра эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии, заведующий кафедрой

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в своем положительном отзыве, составленном заслуженным деятелем науки, доктором медицинских наук, профессором Коломиец Ларисой Александровной, заведующим отделением онкологии, указала, что 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.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 3,4 печатных листа, из них 3 публикации, входящие в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS; 4 публикации в научных журналах; 1 патент.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Gilyadova A.,** Ishchenko A., Samoilova 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. – Vol. 10(10). – P. 2521(1–13). [Q1 Scopus, IF -4.575]
2. **Gilyadova A.,** Ishchenko A., Shiryaev A., Alekseeva P., Efendiev K., Karpova R. et al. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // **Cancers.** – 2022. – Vol. 14 (1). – P. 211 (1–15). [Q1 Scopus, IF -6.575]

На автореферат диссертации поступил отзыв от доктора медицинских наук, заведующей гинекологическим отделением с химиотерапией Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им Н.А. Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Мухтарулиной Светланы Валерьевны; кандидата медицинских наук, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» – Гамаюнова Сергея Викторовича.

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 научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 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 на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана оригинальная система диагностики и лечения дисплазии шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки на основе использования метода фототерапии, предусматривающего одновременное проведение флуоресцентной диагностики и терапевтического воздействия фотодинамической терапии с использованием источника лазерного излучения на патологические очаги шейки матки.

Предложены новые подходы к совместному применению методов

видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики для оценки состояния очагов поражения шейки матки, использование которых позволяет контролировать процесс фотодинамической терапии на всех этапах проведения процедуры.

Доказано, что при использовании фототераностики реализуется воздействие, не вызывающее повреждений неизмененных окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, что позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики шейки матки после проведенного лечения у пациенток с интраэпителиальными цервикальными неоплазиями и преинвазивным раком шейки матки.

Введены показания и противопоказания к применению метода фотодинамической терапии у пациенток с интраэпителиальными цервикальными неоплазиями и преинвазивным раком шейки матки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

На основании тщательного изучения большого клинического материала доказана определяющая роль обоснованного выбора фототераностики как малоинвазивного комплекса лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с интраэпителиальными цервикальными неоплазиями тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки в обеспечении высокой эффективности используемого подхода, способствующего полной регрессии патологических очагов эпителия шейки матки, по данным гистологического исследования, снижению частоты выявления аномальных кольпоскопических картин, элиминации транскрипторно-активной формы вируса папилломы человека.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс клинических, инструментальных и лабораторных методов оценки эффективности лечения рассматриваемой патологии на основании принципов фототераностики.

Изложены факторы, определяющие высокую эффективность

применения разработанного подхода, способствующего улучшению репродуктивных исходов у пациенток, которым проводилось лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки, а также более высокой частоте наступления беременности у этих женщин, что обусловлено сохранением анатомических характеристик и функциональности шейки матки после использования фототерапии.

Раскрыты возможности фототерапии, заключающиеся применительно к рассматриваемой патологии в использовании уточняющей флуоресцентной диагностики интраэпителиальных цервикальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки, а также лечебного воздействия фотодинамической терапии с одновременным контролем эффективности проводимой терапии с помощью методов флуоресцентной диагностики.

Изучены эффективность и безопасность разработанного подхода к лечению интраэпителиальных неоплазий шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки с использованием метода фототерапии.

Проведена оценка динамики экспрессии молекулярных маркеров пролиферации в клетках очагов интраэпителиальных плоскоклеточных поражений шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки в процессе лечения (индекса пролиферативной активности Ki67, суррогатного маркера наличия ВПЧ-инфекции- p16 и фосфогиостона), результаты которой подтвердили эффективную элиминацию транскрипторно-активной формы вируса папилломы человека и нормализацию пролиферативной активности эпителиального пласта, являющуюся морфологическим подтверждением полного лечебного патоморфоза при использовании метода фототерапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан и внедрен в клиническую практику метод фототерапии,

основанный на применении лечебного воздействия фотодинамической терапии в сочетании с видео-флуоресцентной системой визуализации, позволяющей оценивать границы патологических очагов, накапливающих фотосенсибилизатор в большей концентрации, чем нормальные ткани.

Определена безопасность разработанного подхода к лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки на основании результатов оценки частоте нежелательных явлений и побочных эффектов проводимой терапии.

Создан метод комплексной диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированной тяжелой дисплазии и преинвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, основанный на симультанной флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии, характеризующийся высокой клинической эффективностью, безопасностью и органосохраняющим потенциалом.

Представлены рекомендации по применению фототераностики у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, позволяющей достичь полного регресса очагов интраэпителиальной неоплазии и преинвазивного рака шейки матки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации.

Идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данных областях науки, исследование выполнено на достаточно высоком методическом уровне.

В работе использованы оригинальные данные, полученные в результате ретроспективно-проспективного исследования, для сравнения результатов эффективности предложенных методик использованы данные исследований, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Выявлены преимущества использования фототераностики интраэпителиальных плоскоклеточных поражений шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки по сравнению с альтернативным

методом лечения (конизацией шейки матки).

Установлено, что использование фотодинамической терапии под контролем флуоресцентной диагностики способствует успешному лечению патологических очагов на слизистой шейки матки, при этом эффективность метода обеспечивается селективностью воздействия энергии излучения на патологически измененные участки тканей этой области с минимальным поражением участков здоровой ткани.

Использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с использованием программ Microsoft Office Excel, Statistica for Windows 10.0. Для описания результатов исследования использовались методы непараметрической статистики. Различия между показателями в группах пациенток определялись с использованием критериев тестов Манна-Уитни и χ^2 . Различия считались достоверными при $p > 0.05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в выборе темы исследования, разработке цели, задач, методов исследования, их теоретическом и практическом обосновании и реализации.

Автором выполнен анализ имеющейся научной литературы по теме диссертации, планирование работы, осуществлен сбор клинического материала и участие в проводимых пациенткам лечебно-диагностических мероприятиях, проведено последующее наблюдение пациенток в отдаленном периоде через 1, 3, 6, 12 месяцев после проведения лечения.

Автор принимал непосредственное участие в разработке показаний к применению метода фототерапии у пациенток с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки и преинвазивным раком шейки матки. Также автором выполнены сбор и статистическая обработка данных о частоте осложнений и нежелательных явлений при использовании апробированных в работе методов лечения, в анализе и описании полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций.

За время работы над диссертационным исследованием Гилядовой

Аидой Владимировной лично были освоены применяемые в исследовании методы диагностики и лечения пациенток с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, получен патент на изобретение.

Вклад Гилядовой Аиды Владимировны является определяющим на всех этапах проведенного исследования, подготовке опубликованных научных работ и внедрения основных научных положений диссертации в клиническую практику. Результаты исследования внедрены в практику специалистов кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, онкологического отделения хирургических методов лечения и онкологического отделения противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), отделения гинекологии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России. Материалы исследования использованы в учебном процессе – в лекциях для студентов 6 курса, ординаторов, врачей на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Гилядова Аида Владимировна ответила на задаваемые ей, в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

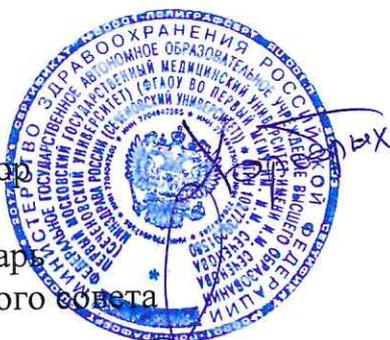
На заседании 27 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оценка применения фототераностики как эффективного и безопасного комплексного подхода к лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки, имеющей существенное значение для онкологии.

Присудить Гилядовой Аиде Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 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 - 12, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н.



Хоробрых Татьяна Витальевна

Ветшев Федор Петрович

«28» апреля 2023 года