



УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

Рябчиков Денис Владимирович

«09» июля

2022 г.

М.П.

ОТЗЫВ

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

на диссертационную работу Елагина Вадима Вячеславовича
«Оптические признаки злокачественных меланоцитарных новообразований» на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.2 — «Биофизика»

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Елагина В.В. посвящена важной научной проблеме – прижизненному изучению меланоцитарных новообразований кожи пациентов методами многофотонной флуоресцентной томографии, оптической когерентной ангиографии и время-разрешенной флуоресцентной микроскопии с целью поиска признаков злокачественности. Известно, что существует группа меланоцитарных новообразований, включающая меланомы на ранних стадиях, диагностика которых вызывает трудности. Предлагаемый подход на основе комбинированного использования оптических методов может существенно повысить эффективность диагностики меланомы. В представленной работе использованы методы, позволяющие проводить прижизненное исследование новообразований, что существенно расширяет представления о морфофункциональных изменениях, происходящих на разных уровнях организации биологических тканей. Таким образом, актуальность проведенного в работе исследования не вызывает сомнений.

Достоверность и обоснованность результатов работы

В диссертационной работе обобщены и проанализированы результаты собственных исследований автора. Все исследования проведены тщательно и с использованием адекватных методик. Статистический анализ проведен корректно. Основные научные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Научная новизна

В диссертации впервые разработан многофотонный микроскопический индекс (ММИ) для количественной оценке флуоресцентных признаков злокачественности. Данный индекс позволяет прижизненно разделить сомнительные меланоцитарные новообразования на доброкачественные и меланомы. Кроме того, автором проведен количественный анализ сосудистых сетей меланоцитарных новообразований, визуализированных с использованием оптической когерентной ангиографии. Также показано, что комбинация значений ММИ и результатов количественного анализа сосудистых сетей позволяет разделить сомнительные новообразования на доброкачественные, меланомы *in situ* и инвазивные меланомы. Автором установлено, что в меланоцитарных новообразованиях клетки гетерогенны по времени жизни флуоресценции, что связано с большим содержанием меланина, а также переключением энергетического метаболизма на гликолитический путь в клетках меланомы.

Практическое значение результатов работы

Практическое значение результатов проведенного исследования обусловлено тем, что выявленные оптические признаки могут быть использованы для дальнейшего исследования меланоцитарных новообразований, а также внедрены в клиническую практику. В случае новообразований, вызывающих трудности при диагностике традиционными методами, предложенный комплексный подход позволит снизить количество проводимых эксцизионных биопсий и повысить эффективность обнаружения меланом на ранних стадиях. Полученные в исследовании результаты могут быть включены в соответствующие разделы спецкурсов и лекций по медицинской биофизике, биомедицине, физиологии и патофизиологии человека.

Анализ основного содержания работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Во введение обоснована актуальность темы диссертации, четко определена ее цель и решаемые задачи, сформулирован перечень

положений, отражающих ее научную новизну и практическую значимость, а также положений, выносимых автором на защиту.

В обзоре литературы рассмотрены принципы получения информации с использованием таких методов как многофотонная флуоресцентная микроскопия, флуоресцентная микроскопия с временным разрешением и оптическая когерентная ангиография, а также их возможности в исследовании меланоцитарных новообразований. Сделан акцент на морфофункциональных изменениях, происходящих в коже при прогрессии меланомы, и которые могут быть визуализированы с использованием рассматриваемых методов. В заключительной части обзора представлены данные об общепринятых подходах к диагностике меланомы, применяемых в клинике.

Во второй главе детально описаны объект исследования и приборная база и методики, позволившие выполнить экспериментальную часть работы. Дается подробное описание многофотонного микроскопического индекса, разработанного для количественной оценки флуоресцентных признаков злокачественности. Пошагово описан алгоритм анализа данных флуоресцентной микроскопии с временным разрешением, позволяющий исключить влияние меланина на вычисляемые величины.

В третьей главе приведены результаты экспериментальных исследований и их обсуждение. Результаты представлены четко и последовательно, грамотно обработаны, документированы и проанализированы статистически. Для многофотонной томографии проводится качественный анализ изображений новообразований, позволивший выделить флуоресцентные признаки злокачественности. Далее проводится количественный анализ этих признаков с использованием разработанного многофотонного микроскопического индекса. Значения данного индекса позволили выявить меланомы, которые не были диагностированы с помощью дерматоскопии. Данные, полученные с использованием оптической когерентной ангиографии, также сначала анализируются визуально, затем проводится количественный анализ. Вычисленные значения плотностей сосудистых сетей позволяют определить наличие инвазии у меланом. Проведенный статистический анализ показал, что комбинация флуоресцентных и ангиографических признаков позволяет корректно разделить сомнительные новообразования на доброкачественные, меланомы *in situ* и инвазивные меланомы. По данным флуоресцентной микроскопии с временным разрешением были вычислены значения среднего времени жизни флуоресценции и вклада длинной компоненты. Показано, что клетки меланомы характеризуются короткими временами жизни флуоресценции и низкими значениям вклада длинной компоненты по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Все полученные данные были обсуждены и обстоятельно сравнены с результатами других авторов.

В Заключении автор кратко приводит основные этапы работы и обобщает полученные результаты, дополнительно сравнивая их с имеющимися литературными данными.

Выводы объективно отражают полученные автором данные и полностью соответствуют поставленным целям и задачам работы.

В целом положительно оценивая материал диссертации, следует отметить, что при чтении диссертации возникают вопросы:

- 1) Мощность зондирующего излучения, которое использует диссертант, составляет около 50 мВт. Не может ли такое излучение вызывать фотохимические или физиологические реакции, в том числе и мутации?
- 2) В диссертации разработан важный параметр для определения характеристик тканей, в том числе и степени злокачественности - ММИ. Каковы результаты его применения на практике: число ложно положительных или ложно отрицательных случаев?
- 3) Поскольку применен новый экспериментальный подход для анализа морфологических структур и степени злокачественности, то было бы не лишним отметить и результаты ранее использовавшихся методов, которые предлагаемая методика должна улучшить. В этом случае станут более очевидными преимущества нового метода.

Высказанные замечания не носят принципиальный характер и ни в коей мере не снижают значимость полученных результатов. Подводя итог анализу диссертации В.В. Елагина, следует заключить, что работа является оригинальным экспериментальным исследованием, выполненным на высоком методическом и теоретическом уровне.

В целом диссертационная работа В.В. Елагина оставляет замечательное впечатление по актуальности, по глубине анализа современного состояния проблемы и путей ее решения, по объему выполненных экспериментальных исследований и по значимости для мировой науки полученных результатов. По новизне полученных результатов, их фундаментальной и практической значимости диссертационная работа Елагина Вадима Вячеславовича соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), а её автор Елагин Вадим Вячеславович заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 — биофизика.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры общей и медицинской биофизики МБФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

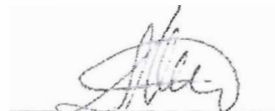
Осипов Анатолий Николаевич

Профессор кафедры общей и медицинской
биофизики МБФ

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России,

д.б.н., профессор, член-корр. РАН



Осипов А.Н.

Подпись д.б.н., профессора, член-корр. РАН Осипова А.Н. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Остроумова, д. 1

тел. +7(495)434-35-21

e-mail: dekmbf@rsmu.ru



Демина О.М.