

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель руководителя по  
научной работе

Филиала частного учреждения  
образовательной организации высшего  
образования Медицинского университета  
«Реавиз» в г. Саратов



Д.Ф.Н., профессор

С.М. Рогачева

2023 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**филиала частного учреждения образовательной организации высшего  
образования Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов**

Диссертация «**Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии  
пациентов с плоскоклеточным раком кожи**» по специальности 14.01.12 –  
Онкология выполнена на кафедре хирургических болезней Филиала частного  
учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский  
университет «Реавиз» в г. Саратов.

В период подготовки диссертации соискатель Ким Лариса Михайловна  
являлась соискателем кафедры хирургических болезней Филиала частного  
учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский  
университет «Реавиз» в г. Саратов.

В 1997 году Ким Лариса Михайловна окончила Кемеровскую государственную  
медицинскую академию Министерства здравоохранения Российской Федерации по  
специальности «Лечебное дело». С 2020 года работает в должности ассистента на  
кафедре хирургических болезней частного учреждения образовательной организации  
высшего образования «Саратовский филиал медицинский университет «Реавиз».

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 г.  
Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением

высшего образования Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации №4/3.

Тема, научный руководитель и научный консультант утверждены на заседании Ученого совета Медицинского университета «Реавиз», протокол №3 от 26.10.2018 г.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», в городе Саратов Масляков Владимир Владимирович.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гребнев Дмитрий Юрьевич,

По итогам обсуждения диссертации «Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии пациентов с плоскоклеточным раком кожи», принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы исследования**

В современных литературных источниках плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) может выражаться несколькими терминами: спиноцеллюлярный рак, спинолиома, а также плоскоклеточная этелиома. Согласно классификации, которая была разработана и предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), ПКРК принято обозначать как «злокачественная инвазивная опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки». В последние десять лет происходит значительное увеличение злокачественных новообразований кожных покровов во всех странах мира. При этом некоторые страны заняли ведущие места в отношении

показателей этой патологии. Например, согласно статистическим данным, рак кожи занимает второе место в структуре онкологической патологии, уступая онкологической патологии легких среди мужской части населения и злокачественным новообразованиям молочной железы среди женского населения. Данная патология встречается в 93,4 случаях на 100 тысяч населения у мужчин и в 55,8 на 100 тысяч у женщин. Согласно результатам исследования, число больных с онкологической патологией кожных покровов увеличивается в два раза в течение каждых пятнадцати лет. В Российской Федерации данная патология является одной из ведущих и находится на третьем месте. Согласно представленным данным, рак кожи среди мужского населения страны уступает онкологическому поражению легких и желудка. В структуре раковых заболеваний онкологическое поражение кожи среди мужского населения нашей страны составляет 7,5%. При этом среди женского населения данная патология встречается чаще в 1,6 раза по сравнению с мужским. Онкологическая патология кожных покровов по частоте встречаемости уступает только раку молочных желез и находится на втором месте в структуре онкологической патологии. Среди женского населения рак данной локализации встречался в 11,8% от числа всех раковых опухолей, которые были выявлены впервые. Необходимо отметить тот факт, что с 1993 года в РФ отмечена тенденция увеличения роста раковых опухолей кожи, как среди мужского, так и среди женского населения страны. Темп годового прироста составляет 3,4%. Наиболее часто данная патология встречается у пожилых людей, возраст которых составляет старше семидесяти лет. Одной из самых злокачественных эпителиальных опухолей кожных покровов, которая развивается из кератиноцитов, является плоскоклеточный рак кожи. Этот вид опухоли имеет деструктивный рост, постепенно прогрессирует, инфильтрирует близлежащие ткани, метастазирует в лимфатические узлы. При этом лимфогенные метастазы, которые распространяются как в регионарные, так и в отдаленные лимфоузлы, встречаются в 85% наблюдений, кроме лимфогенного, данный вид рака метастазирует и гематогенным путем, такой вид метастазирования встречается в 15% наблюдений. В настоящее время предложены различные методы лечения этой патологии,

которые включают в себя хирургическое иссечение опухоли, лучевую терапию, криодеструкцию, иссечение лазером, а также метод, который получил название фотодинамической терапии (ФДТ). Использование ФДТ можно охарактеризовать как применение современного физического метода, направленного на уничтожение опухолевого процесса. К преимуществам ФДТ можно отнести ее малoinвазивность и эффективность в лечении плоскоклеточного рака кожи, которое основано на эффекте фотодинамического разрушения раковой опухоли за счет фотодинамической реакции. ФДТ основана на введении фотосенсибилизатора и облучении лучом лазера, который имеет определенную длину. К одному из преимуществ этого метода можно отнести тот факт, что процесс лечения занимает небольшое время, как правило, не больше двух часов, а время в стационаре не превышает семи-десяти дней. Наиболее перспективным методом лечения является комбинация ФДТ с другими методами лечения, такими как лучевая или химиотерапия. Вместе с тем остается множество нерешенных вопросов, касающихся изменения микроциркуляции при различных злокачественных образованиях кожи. К настоящему времени накоплено значительное количество данных о патогенезе онкологической патологии. Изучены патогенетические звенья развития данной патологии, не вызывает сомнения роль микроциркуляции в данной патологии.

#### **Личное участие соискателя**

Автором лично и самостоятельно проведен анализ фундаментальной современной литературы по теме диссертации, осуществлено формирование групп клинического исследования в объеме, достаточном для получения статистически достоверных результатов; определен дизайн исследования. Применяемая в исследовании методика диагностики закрытых травм селезенки освоена и разработана автором. Автором самостоятельно проведена аналитическая и вариационно-статистическая обработка полученных данных, на основе которых сделаны достоверные и обоснованные обобщения и выводы; оформлены рукописи автореферата и диссертация.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности результатов, полученных Ким Л.М., наличие выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена большим объемом исследований, детальным анализом данных, имеющихся в отечественной и зарубежной литературе, использованием методологии исследования, соответствующей цели и задачам диссертационной работы, применением современных математико-статистических методов обработки и анализа данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена корректно с применением прикладного программного обеспечения.

Численность проведенных исследований, использованная методология подтверждают достоверность полученных результатов. Анализ данных выполнен с использованием компьютерной программы «Statistica 7,0». Выводы базируются на статистически достоверных данных, обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

#### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На основании полученных данных позволили установить, что при ПКРК происходит снижение активности ингибитора металлопротеиназ-1, что сопровождается увеличением всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Выполнение оперативного лечения не приводит к коррекции данных показателей, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах. С целью коррекции выявленных изменений возможно использование фотодинамической терапии с одновременным внутривенным облучением крови, лазерное облучение опухоли, а затем выполнение оперативного лечения, заключающееся в иссечении опухоли с соблюдением онкологических принципов. Плоскоклеточный рак кожи приводит к следующим изменениям: снижению ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови, в результате происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки, что подтверждается увеличением эндотелина, это, в свою очередь, приводит к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови, а также к изменениям показателей гемостаза. Применение комбинированной терапии восстанавливает показатель ингибитора металлопротеиназ-1, это приводит

к восстановлению матричных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови и предотвращению повреждения сосудистой стенки. Использование комплексной терапии, включающую ФДТ, лазерное облучение, а затем выполнение иссечения опухоли при ПКРК позволяет снизить количество осложнений.

### **Практическая значимость результатов проведенных исследований**

Заключается в том, что на основании проведенных исследований разработаны рекомендации по включению в стандарт обследования у пациентов с плоскоклеточным раком кожи исследование матричных металлопротеиназ. Пациентам с плоскоклеточным раком кожи в начальной стадии заболевания рекомендуем проводить исследование показателей гемостаза, включающие исследование вязкости крови, индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, D-димера, активность АТ III и vWF и комплекса tPA-PAI-1. Рекомендуем в лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальной стадии заболевания проводить в несколько этапов. На первом этапе выполнять ФДТ до начала операции, в качестве фотосенсибилизатора применять препарат Фотолон в дозе 1,0-2,0 мг/кг, внутривенно капельно. Одновременно с введением препарата проводить лазерное облучение крови криптоновым лазером (длина волны 647-675 нм), при этом доза лазерного облучения за один сеанс должна составлять не менее 100 Дж/см<sup>2</sup> при плотности мощности 120-300 мВт/см<sup>2</sup>. После окончания инфузионной терапии проводить второй этап лечения: через 3-4 часа проводить сеанс локального облучения опухоли в количестве 3 сеансов. Третий этап должен включать выполнение оперативного лечения. Рекомендуемый срок выполнения операции – через 5 дней после окончания выполнения ФДТ. Выполнение оперативного лечения при плоскоклеточном раке кожи не приводит к восстановлению металлопротеиназ, а, следовательно, не устраняется причина, вызвавшая изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

Результаты исследования внедрены в практику работы государственного учреждения здравоохранения Областной онкологический диспансер, «428 военный

госпиталь» Министерства обороны, используются на практических занятиях со студентами и слушателями Медицинского университета «Реавиз».

### **Ценность научных работ соискателя**

В публикациях изложены патофизиологическое обоснование применение фотодинамической терапии и лазерного излучения в комплексном лечении плоскоклеточного рака кожи.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

В диссертации автором изучены новые методы лечения начальной стадии плоскоклеточного рака кожи с использованием в комплексе фотодинамической терапии и лазерного излучения. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 14.01.12 - Онкология.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работы, полностью отражающих основные положения работы, выносимые на защиту, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации и 3 статьи в журнале, входящих в международную базу цитирования Scopus. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

1. Ким Л.М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матриксных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, А.А. Цымбал, Л.М. Ким // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, №1. – С. 4–12.

2. Ким Л.М. Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, Л.М. Ким // Вопросы онкологии. - 2021.- Т. 67. - №1. – С. 77-84.

3. Ким Л.М. Применение комплекса фотодинамической терапии, внутривенного лазерного облучения и локального лазерного облучения с целью коррекции показателей гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи

с оценкой его эффективности / В.В. Масляков, О.Н. Павлова, Л.М. Ким // Лазерная медицина. – 2020. – Т.24. - №4 - С. 9-17

4. Ким Л.М. Значимость изменений некоторых показателей микроциркуляции у больных базально-клеточным раком кожи в патогенезе развития заболевания / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, Л.М. Ким, О.И. Дралина, А.В. Поляков // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. - Т. 9. - №2. - С. 42-47.

5. Kim L.M. Changes of indicators of microcirculation at bazalnokletochny cancer skin / V.V. Maslyakov, L.M. Kim, Z.I. Shabayev // European science review. - 2019. - №9-10. - С. 26-28

6. Ким Л.М. Состояние коагуляционных свойств крови у больных с базальноклеточным раком кожи в послеоперационном периоде / В.В. Масляков, О.И. Дралина, А.В. Поляков, Л.М. Ким // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. - №6. – С.794-799.

7. Ким Л.М. Значение металлопротеиназ крови в патогенезе эпителиальных опухолей кожи и возможность их хирургической коррекции / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Медицинские новости Грузии. - 2018. - №4. – С. 7-12.

8. Ким Л.М. Динамика металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при базальноклеточном раке кожи в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, И.О. Прохоренко, Л.М. Ким, О.И. Дралина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье – 2018. - №5. – С. 100-104.

9. Ким Л.М. Динамика металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при эпителиальных раках кожи в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, И.О. Прохоренко, Л.М. Ким, О.И. Дралина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье – 2018. - №4. – С. 101-105.

10. Ким Л.М. Улучшение результатов лечения больных, оперированных по поводу опухолей кожи / В.В. Масляков, Л.М. Ким, Г.В. Захаров // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Спец. выпуск №2. – 101-102.



11. Ким Л.М. Уровень D-димера у пациентов с базально-клеточным раком кожи в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде / Масляков В.В., Ким Л.М. // Сибирский медицинский вестник. – № 2. – 2017. – С. 37-39.

12. Ким Л.М. Реологические свойства крови у пациентов с базально-клеточным раком кожи и доброкачественными образованиями в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов 25 апреля 2017 года, город Саратов. – С.181-187.

13. Ким Л.М. Изменения уровня D-димеров при различных опухолях кожи в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Инновационная наука. – 2017. - №3. – С. 250-253.

14. Ким Л.М. Изменения клеточного звена иммунитета и реологических свойств крови при базально-клеточном раке кожи в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, О.И. Дралина, Ю.Б. Власенко, Л.М. Ким // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. - №1. – С.63-74.

15. Ким Л.М. Реологические свойства крови при базально-клеточном раке кожи в ближайшем послеоперационном периоде / В.В. Масляков, Ю.Б. Власенко, Л.М. Ким // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2016. - №3. – С. 53-61.

16. Ким Л.М. Уровень D-димеров при плоскоклеточном раке кожи до начала оперативного лечения и в послеоперационном периоде / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. - №2. – С. 51-52.

17. Ким Л.М. Особенности реологических свойств крови у пациентов с базально-клеточным раком кожи / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Вятский медицинский вестник. – 2016. - №1 (49) – С. 30-34.

18. Ким Л.М. Особенности реологических свойств крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи / Масляков В.В., Ким Л.М. // Врач-аспирант. – 2016. - №2. – С. 115-120.

19. Ким Л.М. Уровень металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи и возможность коррекции с помощью фотодинамической терапии / Л.М. Ким // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова - 2023. в печати

Диссертация «Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии пациентов с плоскоклеточным раком кожи» Ким Ларисы Михайловны по актуальности, уровню научного исследования, научной новизне и значимости для практического здравоохранения соответствует требованиям «Типового положения о диссертационных советах» ВАК при Президенте Республики Таджикистан, утверждённого постановлением Правительства РТ от 30.06.2021 года, №267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – Онкология и рекомендуется к защите в профильный диссертационный совет.

Заключение принято на заседании Научно-методического совета Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов (протокол №4 от 10.01.2023). Присутствовали на заседании – 17 чел. Результаты голосования: «за» - 17 чел., «против» нет, «воздержались» – нет.

Председатель  
научно-методического совета  
д.м.н., доцент

Ю.В. Абакумова

Секретарь к.м.н., доцент  
Рецензенты:

В.Р. Горбелик

Заведующий кафедрой общей хирургии  
ФГБОУ ВО, д.м.н., профессор

Ю.Г. Шапкин

Профессор кафедры хирургических  
болезней частного учреждения  
образовательная организация высшего  
образования «Саратовский  
медицинский университет «Реавиз»,  
д.м.н., доцент

С.Е. Урядов

410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, корпус 10  
Тел.: 8(8452) 74-27-21, e-mail: mail@reaviz.ru

