

## Отзыв

официального оппонента, д.ф.-м.н. Олейникова Владимира Александровича  
на диссертационную работу Фарраховой Дины Салимовны  
«Лазерно-спектроскопические исследования свойств фотосенсибилизатора индоцианина зеленого в молекулярном и коллоидном растворах»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика

Диссертационная работа Фарраховой Дины Салимовны посвящена актуальной тематике – исследованию свойств J-агрегатов коллоидного раствора индоцианина зеленого для применения интраоперационной навигации и флуоресцентной диагностики опухолей головы и шеи. Область исследования диссертации является значимой, относится к направлению лазерной физики и охватывает проблемы повышения эффективности диагностики с последующим лечением злокачественных новообразований. Проблематика флуоресцентной диагностики опухолевой ткани заключается в отсутствии фотосенсибилизаторов с пиком поглощения в ближней инфракрасной области, где коэффициенты рассеяния и поглощения компонент биологической ткани минимальны, что позволяет получать полную информацию о границах опухолевой ткани для терапии или хирургической резекции. Индоцианин зеленый является единственным фотосенсибилизатором, разрешенным к клиническому применению, с пиком поглощения в ближней инфракрасной области, но он не стабилен в биологическом окружении с короткой продолжительностью циркуляции в организме и почти не накапливается в раковых клетках. Переход к наноструктурам индоцианина зеленого с их уникальными оптическими свойствами позволяет решить вышеперечисленные проблемы, что является перспективным для флуоресцентной диагностики. Поэтому диссертационная работа Фарраховой Д.С., посвященная исследованию спектральных свойств коллоидного раствора индоцианина зеленого при лазерном возбуждении является актуальной, а объяснение природы возникновения этих эффектов является важной фундаментальной задачей. При этом практическая значимость работы очевидна, так как результаты напрямую связаны с

прикладными аспектами проблемы диагностики различных злокачественных новообразований.

Содержание диссертационной работы изложено на 155 страницах. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка цитируемой литературы и включает 77 рисунков, 3 таблицы и 90 наименований списка литературы.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулирована цель и задачи работы, изложены основные положения, выносимые на защиту, отмечена научная новизна, достоверность и научно-практическая значимость полученных результатов, перечислены публикации и основные доклады по теме диссертации.

Первая глава содержит обзор литературы по направлениям, представленных в работе исследований. Особое внимание уделено фотофизическим свойствам взаимодействия молекул индоцианина зеленого друг с другом, рассмотрены оптические свойства биологических тканей. Показана актуальность и перспективность лазерно-спектроскопических методов в исследованиях злокачественных новообразований.

Вторая глава посвящена экспериментальным методам исследования, приведено подробное рассмотрение материалов и экспериментальных биологических моделей. Обоснован выбор методов и моделей исследования, описан ход экспериментальных работ. Представлена оптимизированная методика приготовления и характеристика коллоидного раствора индоцианина зеленого. Подробно описан метод выращивания трехмерных опухолевых сфероидов, структурно воспроизводящие свойства опухолевой ткани для приближенных *in vivo* экспериментов. Представлена уникальная видеофлуоресцентная система, состоящая из трех камер с оптимизированной системой фильтров для получения информации о биологической ткани в разных оптических диапазонах. Преимуществом разработанной видеосистемы является отображение исследуемой области с флуоресцентным сигналом в дальнем красном и ближнем инфракрасном областях в режиме реального времени.

В третьей главе содержатся результаты исследования спектроскопических свойств коллоидного раствора индоцианина зеленого в зависимости от размера, подтверждающие теоретические исследования изменения коэффициента поглощения J-агрегатов индоцианина зеленого в зависимости от размера наночастиц. Представлены количественные значения степень агрегации и среднего размера J-агрегатов коллоидного раствора в зависимости от концентрации раствора. По полученным экспериментальным и теоретическим данным следует, что с увеличением концентрации происходит уменьшение коэффициента поглощения, при этом увеличивается размер J-агрегатов индоцианина зеленого. Продемонстрирована новая структурная модель J-агрегата коллоидного раствора индоцианина зеленого при взаимодействии с лазерным излучением, заключающаяся в активности только поверхностных молекул.

Четвертая глава посвящена оценке динамики накопления и распределения индоцианина зеленого в молекулярной и нано- формах на различных биологических моделях. По полученным лазерно-флуоресцентным свойствам наночастиц индоцианина зеленого в биологическом окружение, формирование J-агрегатов является альтернативным подходом к повышению общей стабильности молекул индоцианина зеленого вблизи опухолевой ткани. Впервые представлены результаты флуоресцентной диагностики опухолевой ткани по накоплению H-агрегатов, индуцированные J-агрегатами коллоидного раствора индоцианина зеленого. Установлено, что переход к образованию наноструктур индоцианина зеленого перспективен для флуоресцентной диагностики и последующей терапии благодаря их уникальным оптическим свойствам и селективности накопления.

В пятой главе представлены сравнительные результаты разработанной трехкамерной видеофлуоресцентной системы и спектроскопической системы, которая широко используется для флуоресцентной диагностики пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Соответствие полученных данных указывает о точности полученной информации об опухолевой ткани при помощи новой видеофлуоресцентной системы. Контроль эффективности проведения фотодинамической терапии пациентов с опухолями печени, головы и шеи с использованием разработанной трехкамерной

видеофлуоресцентной системы показал удобство диагностики и улучшение качества лечения за счет полноты терапии и удаления патологической ткани.

В заключении сформулированы основные научные и научно-технические результаты работы. Научные положения и сделанные выводы согласуются с представленными экспериментальными результатами.

В целом, работа производит впечатление законченного исследования, проведенного с использованием современных методов и оборудования, результаты изложены грамотно и отлично проиллюстрированы. В диссертационной работе получен ряд новых результатов, имеющих как фундаментальный, так и прикладной характер. Диссертационная работа Фарраховой Д.С. хорошо структурирована, содержит достаточную информацию для подтверждения актуальности и новизны проведенных в ней исследований.

Тем не менее, к диссертационной работе Фарраховой Д.С. имеется ряд замечаний:

1. Впервые метод спектрально-флуоресцентного анализа продемонстрировал увеличение циркуляции ИЦЗ в организме за счет перехода J-агрегатов в мономеры в течение 3 дней. (стр.11)  
Не очень ясно, какова динамика по времени циркуляция J-агрегатов в организме. Когда выводится? Сколько переходит в другую форму? Как влияет внешнее воздействие, например лазерное?
2. Применение разработанной установки для флуоресцентной интраоперационной диагностики при лечении порядка 30 пациентов показало благоприятное влияние на медиану выживаемости (стр.13)  
Слово «порядка» для пациентов некорректно.
3. По формуле (47) было получено дифференциальное поперечное сечение рассеяния Ми под углами  $15^\circ$  и  $145^\circ$ . Исходя из этих данных была высчитана степень агрегации коллоидного НЧ ИЦЗ. Средний размер J-агрегатов был высчитан по формуле: (стр.56)

$$a_{ag} = \left(\frac{3V_{ag}}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3\beta_m V_m}{4\pi k_f}\right)^{\frac{1}{3}} \quad (48)$$

- Пропущено слово после «коллоидного».
- нет анализа формулы (48)

4. «Мощность используемых лазеров на выходе из волокна составила 3-5 мВт.» (стр.64)

- Более важной и понятной была-бы характеристика плотность мощности.

5. Формула  $\sigma'_{ag} = \sigma'_m / \{\beta_m^{1/3} [1 - e^{-f_m(\lambda)}]\}$  (стр.76)

- необходима ссылка на автора.

6. Рис. 27.(стр.80)

- нет объяснения изгиба кривой на графике.

7. Рисунок 46. Спектры флуоресценции НЧ ИЦЗ при возбуждении на длине волны 800 нм в разные временные точки, а) с кровью, б) с плазмой. (стр.105)

- не указана длина волны возбуждения.

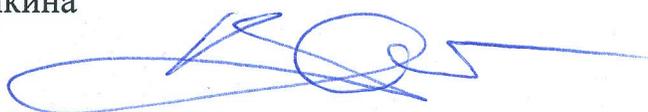
В целом, все указанные замечания носят непринципиальный характер и не влияют на положительную оценку диссертации. Автором выполнено законченное научное исследование, содержащее достаточное количество обоснованных результатов, степень достоверности которых подтверждается корректностью постановки экспериментов, широкой апробацией и надежностью использованных методов, соответствием экспериментальных, полученных разными методами, а также качественной и количественной согласованностью с результатами других исследований. На защиту вынесено самостоятельное, оригинальное, хорошо структурированное и целостное научное исследование. Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными и имеют высокую научную и практическую значимость.

Основные результаты работы опубликованы в 25 печатных изданиях, входящих в перечень ВАК, представлено в виде 16 докладов на международных и всероссийских конференциях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа «Лазерно-спектроскопические исследования свойств фотосенсибилизатора индоцианина зеленого в молекулярном и коллоидном растворах» отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24

сентября 2013 года, а ее автор Фаррахова Дина Салимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

Заведующий отделом биоматериалов  
и бионанотехнологий,  
заведующий лабораторией молекулярной  
биофизики Института биоорганической  
химии им.академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова Российской  
академии наук  
д.ф.-м.н.



Олейников Владимир Александрович

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
«Институт биоорганической химии  
им. академиков М. М. Шемякина  
и Ю. А. Овчинникова Российской  
академии наук» (ИБХ РАН)  
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10  
тел.: +7-910-409-84-55  
e-mail: voleinik@mail.ru

Ученый секретарь Института



Олейников В.А.

23.05.2022