

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**Физический
ИНСТИТУТ**



*имени
П.Н.Лебедева*

Российской академии наук

Ф И А Н

119991, Москва, ГСП-1

Ленинский проспект, 53, ФИАН

Телефоны: +7 (499) 135 14 29

+7 (499) 132 65 54

Телефакс: +7 (499) 135 78 80

E-mail: office@sci.lebedev.ru

www.lebedev.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Физического института
имени П.Н. Лебедева Российской академии
наук (ФИАН)

доктор физ.-мат. наук



В.А.Рябов

2022г.

Дата 13.05.22

№ 11220-93Н-664

На №

от

Отзыв ведущей организации

на диссертацию 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* задаче диагностики опухолевых образований различных локализаций – разработке и исследованию оптических свойств нанофотосенсибилизаторов и наноконтрастеров с высокой тропностью к опухолевым клеткам и флуоресцентными характеристиками в ближнем инфракрасном диапазоне для анализа глубоких слоев биоткани. Использование наноразмерных структур позволяет значительно увеличить длительность циркуляции препарата и его тропность к опухоли, что обеспечивает точность в определении границ опухоли.

Целью диссертационной работы являлась исследование спектроскопических свойств перспективного фотосенсибилизатора - индоцианина зеленого (ИЦЗ) в нано-форме для разработки нового подхода диагностики и интраоперационной навигации опухолей головы и шеи. Для достижения поставленной цели были изучены фундаментальные процессы взаимодействия лазерного излучения с веществом,

исследованы спектроскопические параметры биологических тканей и фотосенсибилизаторов ИЦЗ в молекулярной и нано- формах в различном биологическом окружении. В диссертационной работе для исследований использовался водный коллоидный раствор стабильных наночастиц ИЦЗ.

В диссертации разработаны новые методы флуоресцентной диагностики опухолевой ткани в дальней красной и ближней инфракрасной областях. Разработана интраоперационная флуоресцентная видеосистема с тремя камерами и системой оптических фильтров для регистрации флуоресцентного сигнала в дальнем красном и ближнем инфракрасном диапазонах. Наряду с этим разработан метод и аппаратура для диагностики опухолей головы и шеи с применением фотосенсибилизаторов дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов в молекулярной форме и в составе наноразмерных структур.

Структура диссертации состоит из Введения, пяти Глав и Заключения.

Введение содержит основные положения, выносимые на защиту, отмечена научная новизна, достоверность и научно-практическая значимость полученных результатов, перечислены публикации и основные доклады по теме диссертации.

В Первой главе приведен подробный обзор литературы, в котором рассмотрены физические свойства J-агрегатов ИЦЗ, в частности взаимодействие между молекулами, входящие в состав агрегатной частицы, основанное на экситонной модели Френкеля. Рассмотрены оптические свойства биологических тканей и факторы, влияющие на их спектральные зависимости, а также преимущества практического применения лазерно-спектроскопических методов для диагностики злокачественных новообразований.

Вторая глава посвящена методикам эксперимента, принципам работы оборудования и описанию используемых образцов и биологических моделей. Особое внимание уделено оптимизации технологии приготовления J-агрегатов коллоидного раствора индоцианина зеленого с их уникальными оптическими свойствами. Продемонстрирована методика выращивания трехмерных мультিকлеточных опухолевых сфероидов с подробным описанием дозировки посева клеток для получения биологических моделей заданного размера и структуры, приближенной к опухолевой ткани *in vivo*. Представлено детальное описание разработанной видеофлуоресцентной системы, основанной на трех камерах с регистрацией флуоресцентного сигнала фотосенсибилизаторов в дальней красной и ближней инфракрасной области в режиме реального времени с оптимизированной системой фильтров.

В Третьей главе представлены исследования свойств поглощения и рассеяния ИЦЗ в молекулярной и нано- формах, описываются результаты зависимости изменения коэффициента поглощения коллоидного раствора ИЦЗ, преимущественно состоящего из J- агрегатов, от размера агрегатных частиц и концентрации раствора, полученные теоретическим и экспериментальным путем. Представлен анализ новой, предложенной автором, модели взаимодействия молекул ИЦЗ в J-агрегате при воздействии лазерного излучения, при котором активными являются только поверхностные молекулы, приподнимающиеся из пара-положения в орто-положение.

Четвертая глава посвящена изучению и сравнительному анализу лазерно-флуоресцентных свойств ИЦЗ в молекулярной и нано- формах, накопленных в различных биологических образцах: монослое культуры клеток, мультиклеточных опухолевых сфероидов и лабораторных мышах с перевитой гипофаренгальной опухолью человека. Показана оценка стабильности коллоидного раствора индоцианина зеленого в окружении белков плазмы крови, исследована кинетика затухания флуоресценции образцов в опухолевой ткани, что важно для определения типа иммунно-компетентных клеток в опухолевом окружении.

Пятая глава посвящена исследованию флуоресцентных свойств индоцианина зеленого в молекулярном растворе и в форме наноразмерных структур при помощи разработанной флуоресцентной видеосистемы в дальней красной и ближней инфракрасной областях для идентификации мономеров, H- и J-агрегатов индоцианина зеленого. Представлена сравнительная оценка достоверности полученных результатов при помощи флуоресцентной видеосистемы с сертифицированной спектроскопической системой, широко используемой для диагностики и определения эффективности фотодинамического воздействия на опухолевую ткань. Приведено описание применения разработанной системы для флуоресцентной визуализации и представлена апробация данной системы в клинических условия для оценки полноты фотодинамической терапии пациентов с опухолями головы и шеи и контроля хирургической резекции пациентов со злокачественными новообразованиями печени.

В Заключение сформулированы основные результаты, полученные в диссертационной работе, и сделаны выводы.

Диссертация Фарраховой Д.С. представляет собой последовательное и целостное исследование, изложенное грамотным научным языком. Представленная работа оформлена в соответствии с требованиями, демонстрирует четкое представление автора о теме исследования и подтверждает высокий уровень квалификации автора.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов базируется на использовании общепринятых физических и математических методов и соответствии литературным данным. Достоверность представленных в работе экспериментальных результатов обеспечена применением высокоточного оборудования. Результаты не противоречат данным, полученным другими исследователями, апробированы на ведущих международных конференциях по тематике работы, опубликованы в высокорейтинговых реферируемых научных изданиях. Все представленные научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальными результатами.

Представленные результаты являются новыми, поскольку были разработаны и детально изучены, и показана эффективность новых методов и технологий, которые ранее не были получены в мировой практике.

Практическая значимость работы обусловлена большим потенциалом использования в клинической практике разработанных методов для диагностики и терапии онкологических заболеваний наиболее сложной локализации.

К диссертационной работе имеются замечания.

Формальные:

Диссертация не лишена ошибок и опечаток. Так, на с. 26 указано, что диссертация состоит из трех глав.

По существу:

1. В Главе 1 после актуального литературного обзора не представлен анализ того, что не сделано в мире на момент постановки задачи и не сформулирована постановка задачи.
2. Не уточняется количество животных, участвовавших в экспериментах, и отсутствует информация о статистических методах, используемых при обработке результатов.
3. Не уточняется критерий выбора модельных образцов биологических тканей.

Приведенные замечания не снижают научную и практическую ценность работы Фарраховой Д.С. и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемого диссертационного исследования. Полученные результаты являются новыми, их оригинальность и достоверность не вызывает сомнения и открывает широкие перспективы для дальнейших исследований. Тематика диссертационного исследования является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, и содержит новые научные результаты и положения.

Автореферат работы Фарраховой Д.С. соответствует содержанию и достаточно полно отражает структуру диссертации, и ознакомление с ним дает возможность судить о высоком научном уровне выполненной диссертационной работы. Диссертация в целом представляет собой законченный научный труд, основные положения и результаты опубликованы в 25 статьях в рецензируемых журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК.

По актуальности тематики, обоснованности выводов, новизне положений и достоверности полученных результатов диссертационной работы Фарраховой Д.С. «Лазерно-спектроскопические исследования свойств фотосенсибилизатора индоцианина зеленого в молекулярном и коллоидном растворах» полностью отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в соответствии с п.9 Положения, утвержденного Правительством РФ «О присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Фаррахова Дина Салимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

Отзыв подготовлен и составлен доктором физ.-мат. наук, старшим научным сотрудником РАН, высококвалифицированным ведущим научным сотрудником, и.о. заведующего лабораторией радиационной биофизики и биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук Завестовской Ириной Николаевной, обсужден и утвержден на заседании научного семинара лаборатории радиационной биофизики и биомедицинской технологии ФИАН №7 12 мая 2022 года.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук

Доктор физ.-мат. наук, старший научный сотрудник РАН

Завестовская Ирина Николаевна.

Адрес: г. Москва, Ленинский пр-т. 53с4, тел. +7(495) 668-88-88

