

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора физико-математических наук Олейникова Владимира Александровича на диссертационную работу Эфендиева Канамата Темботовича «Спектроскопическая интраоперационная диагностика в процессе лазерного облучения», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика

### **Актуальность диссертационной работы**

Диссертационная работа Эфендиева Канамата Темботовича выполнена на актуальную тему и направлена на разработку спектроскопических методов контроля процессов воздействия лазерного излучения на биологические ткани, содержащие фотосенсибилизатор, которые позволяют в режиме реального времени оценить изменения в распределении фотосенсибилизатора и уровня насыщенности гемоглобина крови кислородом.

Актуальность выбранной темы обусловлена тем, что в настоящее время интраоперационный процесс лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия в большинстве случаев контролируется только до и после терапии методами флуоресцентной диагностики с применением отдельных источников света для диагностики и терапии. Данный подход не обеспечивает контроль процессов изменения в микроциркуляторном русле биологических тканей, запускаемых в начале светового воздействия, что может ограничивать эффективность фотодинамической терапии. Также вследствие большой гетерогенности опухолей, внутритканевое распределение фотосенсибилизатора и молекулярного кислорода может меняться в процессе лазерного облучения, что создает трудности для широкого клинического применения фотодинамической терапии, связанные с техническими сложностями интраоперационной диагностики распределения фотосенсибилизатора и оценкой достаточности лазерного воздействия. Таким образом, имеется необходимость в методах, которые позволили бы интраоперационно контролировать изменения в распределениях фотосенсибилизатора и кислорода непосредственно в процессе лазерного облучения.

### **Научная новизна**

Разработан метод спектроскопической диагностики с возбуждением флуоресценции хлорина еб и протопорфирина IX в красном диапазоне и регистрацией длинноволнового плеча флуоресценции в диапазоне длин волн 725–

800 нм, который позволяет в режиме реального времени регистрировать спектроскопические сигналы, что обеспечивает контроль изменения интенсивностей флуоресценции фотосенсибилизатора и диффузно отраженного лазерного излучения в процессе лазерно-индуцированной фотодинамической терапии.

Разработан метод спектроскопического контроля лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия в режиме реального времени непосредственно в процессе лазерного облучения с комбинированной оценкой изменения уровня оксигенации гемоглобина, диффузно отраженного лазерного излучения, характеризующего оптические свойства биологических тканей, и флуоресценции фотосенсибилизатора.

Разработано устройство с волоконно-оптическим способом доставки лазерного излучения, обеспечивающее визуализацию подкожных вен и оценку кровенаполненности биологических тканей методом регистрации и анализа обратно рассеянного лазерного излучения. Установлено, что наибольшая контрастность вен человека при лазерном освещении методом регистрации диффузно рассеянного лазерного излучения в диапазоне 700-860 нм наблюдается на длине волны 760 нм.

Разработан и реализован в клинической практике метод предварительного низкоинтенсивного лазерного облучения до основного облучения, который увеличивает медианную концентрацию фотосенсибилизатора хлорин еб в опухоли.

### **Достоверность и методы исследования**

Достоверность результатов диссертации обеспечивается надежной повторяемостью результатов исследований, полученных разными методами, с использованием современного научного оборудования, соответствующего международным стандартам обеспечения единства измерений, и сопоставлением полученных результатов с данными других российских и зарубежных исследовательских научных групп, работающих в области флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

### **Публикации и структура диссертационной работы**

Основные результаты диссертационной работы изложены в виде 24 печатных работ в изданиях, входящих в перечень ВАК, из них 23 в индексируемых в базе данных Scopus и 21 в базе данных Web of Science. Материалы диссертации были представлены на 15 международных и всероссийских конференциях. На основе

разработанных методов созданы 4 объекта интеллектуальной собственности, защищенных патентами РФ.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 158 страниц, включая 81 рисунок, 4 таблицы и список литературы из 195 наименований.

В первой главе достаточно полно охватываются основы взаимодействия лазерного излучения с многослойными, многокомпонентными и оптически неоднородными биологическими тканями. Описаны процессы распространения света в биологических тканях. Рассмотрены различные механизмы фотобличинга фотосенсибилизатора в процессе лазерного облучения и основные механизмы действия фотодинамической терапии на опухоль. Особое внимание уделено влиянию фотодинамической терапии на сосудистую систему опухоли.

Во второй главе приведены материалы, методы и оборудование для исследований, подробно описаны основные этапы подготовки экспериментального исследования фотодинамического воздействия лазерного излучения на моделях биологических тканей (оптических фантомах) и способы их создания. Особое внимание уделено методам флуоресцентной диагностики. Описаны методы оценки накопления фотосенсибилизатора и уровня оксигенации гемоглобина при помощи спектроскопии обратного диффузного отражения света.

Третья глава посвящена исследованиям, направленным на разработку метода спектроскопической оценки критериев эффективности фототерапии с применением протопорфирина IX и хлорина еб, который включает проведение спектрально-флуоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне и фотодинамической терапии с применением одного и того же источника лазерного излучения в красном диапазоне спектра. Анализируются преимущества флуоресцентной навигации в ближнем инфракрасном диапазоне. Показано, что регистрация флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне обеспечивает контроль фотобличинга фотосенсибилизатора непосредственно в процессе лазерного облучения. Представлен спектроскопический метод комбинированного контроля эффективности лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия, который позволяет одновременно оценить оксигенацию гемоглобина, изменение интенсивности диффузно рассеянного лазерного излучения и флуоресценции фотосенсибилизатора хлорин еб.

Четвертая глава посвящена исследованиям, направленным на разработку устройства для неинвазивной инфракрасной визуализации кровеносных сосудов. Представлен эффективный подход к получению инфракрасных изображений с использованием метода регистрации обратно рассеянного лазерного излучения.

Описаны существующие методы инфракрасной визуализации кровеносных сосудов и предпосылки создания устройства. Представлены результаты моделирования методом Монте-Карло распространения лазерного излучения в трехслойной модели кожи человека. Определен наиболее оптимальный диапазон длин волн для инфракрасной визуализации кровеносных сосудов в диапазоне длин волн 700-860 нм. Показано, что инфракрасная визуализация опухоли до и после фотодинамической терапии с применением хлорина еб позволяет оценить состояние сосудистой системы облучаемых тканей.

Пятая глава посвящена разработке метода предварительного лазерного облучения опухоли с применением хлорина еб, позволяющего неинвазивно локально увеличить концентрацию фотосенсибилизатора в тканях опухоли. Помимо спектрально-флуоресцентной диагностики, представлены результаты конфокальной микроскопической оценки распределения хлорина еб в опухоли до и после предварительного лазерного облучения. Выявлены различия в уровне накопления фотосенсибилизатора непосредственно в центральной зоне опухоли и ее границе спектроскопическими методами.

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

Диссертационная работа Эфендиева Канамата Темботовича производит впечатление законченного исследования, проведенного с использованием современных методов и оборудования, результаты изложены грамотно и хорошо проиллюстрированы. В работе получены ряд новых результатов, имеющих как фундаментальный, так и прикладной характер.

#### **Замечания и пожелания:**

Диссертация написана очень хорошо, я не нашел значимых опечаток и опечаток. Лишь в нескольких местах есть нарушение форматирования.

Литературный обзор написан хорошо, отражает все физико-химические процессы, рассмотренные в работе, но, поскольку в целях работы и в выводах декларируется разработка метода и устройств, обзор следовало бы дополнить разделом, посвященным известным методам и устройствам для оценки основных параметров биологических тканей, отвечающих за эффективность фотодинамического воздействия, а также для визуализации приповерхностных вен человека.

Значительная часть работы имеет физико-химический характер, вызывает удивление отсутствие химических формул и структур исследуемых фотосенсибилизирующих соединений.

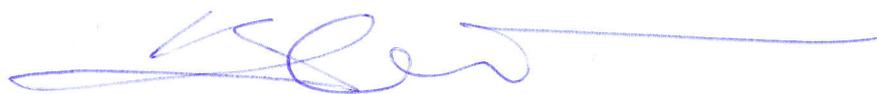
### **Заключение**

Отмеченные замечания и пожелания не являются принципиальными и не снижают общей значимости работы. Представленная диссертация является законченным научным трудом, представляющим важные информативные экспериментальные данные не только для практического применения при проведении флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии опухолей, но и при изучении фотодинамической активности фотосенсибилизаторов в различных биологических средах.

Диссертационная работа Эфендиева Канамата Темботовича «Спектроскопическая интраоперационная диагностика в процессе лазерного облучения» соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 по актуальности, достоверности, научной новизне и практической значимости, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

### **Официальный оппонент:**

Доктор физико-математических наук,  
заведующий отделом биоматериалов и бионанотехнологий,  
заведующий лабораторией молекулярной биофизики,  
ученый секретарь Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

 06.09.2023

\_\_\_\_\_/ Олейников Владимир Александрович

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Почтовый адрес: 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.16/10

Телефон: +7 (495) 335-01-00

E-mail: voleinik@mail.ru

Сайт организации: www.ibch.ru



**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**

**УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ИБХ РАН  
ДОКМ В.А. ОЛЕЙНИКОВ**

