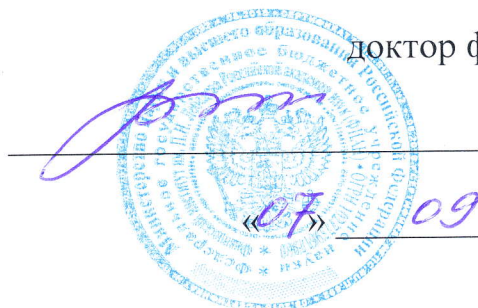


«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Физического института имени П.Н. Лебедева Российской
академии наук (ФИАН)

доктор физ.-мат. наук

Рябов В.А.

2023 г.



Отзыв ведущей организации
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

Методы фотодинамической терапии (ФДТ), использующие воздействие лазерного излучения на ткани, содержащие фотосенсибилизатор (ФС), активно используются в медицинской практике, обеспечивают высокую эффективность и избирательность воздействия на опухолевые ткани с сохранением функций здоровых органов.

Широкое применение методов ФДТ в медицинской практике выдвигает на передний план необходимость учета гетерогенности ряда опухолей и внутритканевого распределения фотосенсибилизатора непосредственно в процессе лазерного облучения для оптимизации режима лазерного воздействия.

Диссертационная работа Эфендиева Канамата Темботовича посвящена актуальной задаче по разработке технологий интраоперационной диагностики и анализа фотодинамической терапии.

Целью диссертационной работы являлась разработка спектроскопических методов и устройств контроля процесса воздействия лазерного излучения на сенсибилизированные биологические ткани, которые позволяют оценить изменения в распределении фотосенсибилизатора и уровня насыщенности гемоглобина крови кислородом, а также состояние сосудистой системы тканей для

оценки эффективности фотодинамического воздействия в режиме реального времени.

В диссертационной работе предложены новые методы спектроскопической диагностики сенсibilизированных биологических тканей с регистрацией длинноволнового плеча флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн, которые позволяют проводить фототераностику опухолей, не прерывая лазерно-индуцированной фотодинамической терапии. 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. Разработан метод локального увеличения концентрации фотосенсibilизатора хлорин еб в тканях опухоли за счет предварительного низкоинтенсивного лазерного облучения.

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.

Введение содержит основные положения, выносимые на защиту, отмечена научная новизна, достоверность и научно-практическая значимость полученных результатов, а также представлена апробация работы.

В Первой главе приведены особенности распространения света в биологических тканях, которые обладают высоким уровнем гетерогенности и описаны оптические свойства основных эндогенных флуорофоров. Рассмотрены процессы фотобликинга (фотообесцвечивания) фотосенсibilизатора при лазерном облучении и основные механизмы действия фотодинамической терапии на клетки и сосудистую систему опухоли.

Вторая глава посвящена рассмотрению материалов и методов исследования, а именно, описаны устройство и принципы работы оборудования. Рассмотрены установки для спектрально-флуоресцентной (ЛЭСА-01-БИОСПЕК) и видео-флуоресцентной (УФФ-630/675-01-БИОСПЕК) навигации распределения фотосенсibilизатора в биологических тканях и методы оценки накопления фотосенсibilизатора и уровня оксигенации гемоглобина в опухоли при помощи спектроскопии обратного диффузного отражения света. Описаны технологические этапы подготовки экспериментальных моделей биологических тканей (оптических фантомов), которые использовались при проведении экспериментальных исследований. Приведены спектрально-флуоресцентные свойства фотосенсibilизаторов хлорин еб и протопорфирин IX и общая схема численного

моделирования распространения фотонов в трехслойной модели кожи человека методом Монте-Карло.

Третья глава посвящена разработке метода спектроскопической оценки критериев эффективности фототераностики в ближнем инфракрасном диапазоне с применением фотосенсибилизаторов хлорин еб и протопорфирин IX. Представлен метод флуоресцентной навигации распределения фотосенсибилизатора в диапазоне длин волн 725-800 нм, включающий проведение спектроскопической диагностики, не прерывая фотодинамического воздействия, источниками лазерного излучения с длинами волн 635 и 660 нм. Данный метод по изменению интенсивности диффузно рассеянного лазерного излучения позволяет контролировать процесс тромбирования сосудистой системы опухоли. Представлен спектроскопический метод комбинированного контроля эффективности лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия, который позволяет одновременно оценить оксигенацию гемоглобина в диапазоне длин волн 500-600 нм, изменение интенсивности диффузно отраженного лазерного излучения и флуоресценции ФС в диапазоне 725-800 нм в процессе лазерного облучения.

Четвертая глава посвящена разработке устройства для инфракрасной визуализации кровеносных сосудов методом регистрации обратно рассеянного лазерного излучения и оценки состояния сосудистой системы биологических тканей при лазерном облучении. Описан метод определения оптимальных длин волн для инфракрасной визуализации кровеносных сосудов в диапазоне 700-860 нм. Приведено сравнительное применение инфракрасной визуализации подкожных вен человека методом диффузно рассеянного лазерного излучения и методом прямого освещения поверхности с регистрацией отраженного сигнала. Показано, что при инфракрасной визуализации с применением хлорина еб после фотодинамической терапии границы опухоли становятся менее контрастными в сравнении с изображениями, полученными до лазерного облучения, за счет тромбирования сосудистой системы.

Пятая глава посвящена разработке метода предварительного лазерного облучения опухоли с применением хлорина еб, позволяющего неинвазивно локально увеличивать концентрацию фотосенсибилизатора в тканях опухоли. Представлены результаты оценки концентрационного распределения хлорина еб в опухоли и границе опухоли до и после предварительного лазерного облучения. Описаны результаты флуоресцентной лазерной сканирующей конфокальной микроскопии по оценке распределения хлорина еб в тканях опухоли, что подтверждает наличие локального тромбирования просвета кровеносных сосудов.

Предварительное лазерное облучение позволяет избежать полного тромбирования кровеносных сосудов, что может обеспечить поступление фотосенсибилизатора и кислорода, содержащихся в крови, в облучаемые ткани в процессе светового воздействия.

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

Диссертация Эфендиева Канамата Темботовича представляет собой последовательное и целостное исследование, изложенное грамотным научным языком. Представленная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, и демонстрирует высокий уровень квалификации автора по теме исследования.

Для постановки задачи был проведен анализ литературных данных других исследований. Исследования проводились с использованием современных комплексов научного оборудования и передовых экспериментальных методов. Лабораторные и клинические исследования проводились с применением научного оборудования, которые соответствовали международным стандартам обеспечения единства измерений.

К основным результатам, отличающимся научной новизной, относятся:

1. Разработан метод спектроскопической диагностики с возбуждением флуоресценции Себ и РrIX в красном диапазоне и регистрацией длинноволнового плеча флуоресценции в диапазоне длин волн 725–800 нм, который позволяет в режиме реального времени регистрировать спектроскопические сигналы с экспозицией 20–50 мс и временным интервалом регистрации спектров 3–5 с, что обеспечивает контроль изменения интенсивностей флуоресценции ФС и диффузно рассеянного лазерного излучения в процессе лазерно-индуцированной ФДТ.

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

3. 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 при визуализации методом регистрации диффузно рассеянного лазерного излучения в диапазоне 700–860 нм наблюдается на длине волны 760 нм.

4. Разработан и реализован в клинической практике метод предварительного низкоинтенсивного лазерного облучения опухоли с плотностью энергии 10–20 Дж/см² и плотностью мощности на поверхности 130–310 мВт/см² до основного облучения, который увеличивает медианную концентрацию Себ в опухолях кожи в 1,3 раза, что повышает эффективность фотодинамического воздействия.

Практическая значимость работы обусловлена большим потенциалом использования полученных результатов в клинической практике в Институте кластерной онкологии им. Л. Л. Левшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Разработанные методы и устройства реализованы в клинической практике и были применены в стандартных процедурах флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (фототераностики) для более чем 350 пациентов с опухолями кожи, головы и шеи, холангиоцеллюлярным раком и раком шейки матки.

Диссертационная работа не лишена недостатков.

Замечания по существу:

- В обзоре литературы следовало более подробно описать процессы разрушения сосудистой системы опухолей и здоровых (нормальных) тканей при фотодинамической терапии с применением широкого класса фотосенсибилизаторов.
- В Главе 5 не представлены разбросы данных результатов оценки оксигенации гемоглобина в процессе предварительного лазерного облучения.
- Во Введении и Главе 3 автор использует понятие «кровенаполненности микроциркуляторного русла», хотя речь идет о «кровенаполненности тканей».

Замечания по оформлению работы:

- В Главах 3 и 4 присутствуют опечатки по тексту, повторяющиеся слова, пропущенные символы.
- На Рисунках 4.16 и 4.20 Главы 4 не указаны масштабы изображений сосудистой системы биологических тканей.

Приведенные замечания не снижают научную и практическую ценность работы Эфендиева Канамата Темботовича 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.

Диссертационное исследование является законченной научно-квалификационной работой и содержит ценные новые научные результаты и положения.

Автореферат Эфендиева Канамата Темботовича соответствует содержанию и достаточно полно отражает структуру диссертации, а ознакомление с ним дает возможность судить о высоком научном уровне выполненных исследований. Диссертация представляет собой законченный научный труд, а 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. Результаты апробированы на 15 международных и российских конференциях.

По актуальности темы исследований, обоснованности выводов, новизне положений и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Спектроскопическая интраоперационная диагностика в процессе лазерного облучения» полностью отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в соответствии «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор Эфендиев Канамат Темботович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

Отзыв подготовлен и составлен доктором физико-математических 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 им. П. Н. Лебедева Российской академии наук (ФИАН) Завестовской Ириной Николаевной, обсужден и утвержден на заседании научного семинара лаборатории радиационной биофизики и биомедицинских технологий ФИАН №5 7 сентября 2023 года.

Сведения о составителе отзыва:

Завестовская Ирина Николаевна, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник РАН, высококвалифицированный ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией радиационной биофизики и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного учреждения науки Физический институт имени П.Н. Лебедева Российской академии наук

электронная почта: zavestovskayain@lebedev.ru;

телефон: +7 (910) 427-80-74

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждения науки Физический институт имени П.Н. Лебедева Российской академии наук, 119991, ГСП-1 Москва, Ленинский проспект, д.53;
телефон: +7 (499) 132-65-54;
электронная почта: office@lebedev.ru;
официальный сайт: www.lebedev.ru.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук
Адрес: г. Москва, Ленинский пр-т. 53с4, тел. +7 (495) 668-88-88

Доктор физико-математических наук,
старший научный сотрудник РАН

Ирина Николаевна Завестовская

