

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.063.03 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ФИЗИКИ ИМ. А.М. ПРОХОРОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 04.03.2019 г. протокол № 204

О присуждении МАКАРОВУ ВЛАДИМИРУ ИГОРЕВИЧУ,
гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Спектральные свойства кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия при лазерном возбуждении» по специальности 01.04.21–Лазерная физика принята к защите «24» декабря 2018г. № протокола 196 диссертационным советом Д 002.063.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук (119991 Москва, ул. Вавилова, 38, приказ № 105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Макаров Владимир Игоревич 1990 года рождения. В 2013 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» по специальности Физика. С 2013 по 2017 г. обучался в аспирантуре ИОФ РАН. В настоящее время работает младшим научным сотрудником в Институте общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории лазерной биоспектроскопии отдела светоиндуцированных поверхностных явлений Центра естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук.

Научный руководитель доктор физико-математических наук Лощёнов Виктор Борисович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии ЦЕНИ ИОФ РАН.

Официальные оппоненты:

Гончуков Сергей Александрович, д-р физ.-мат. наук, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», профессор кафедры №37, Любин Евгений Валерьевич, канд. физ.-мат. наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет, отделение радиофизики, кафедра квантовой электроники, научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном д-ром физ.-мат. наук Селищевым Сергеем Васильевичем, директором Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ» и д-ром физ.-мат. наук Терещенко Сергеем Андреевичем, профессором Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ», указала, что диссертационная работа Макарова В.И. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 02.08.2016), а ее автор Макаров Владимир Игоревич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21–Лазерная физика.

В отзыве указаны следующие замечания.

- 1) Не согласованы пространственные конфигурации кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия НЧ-АІРс на рис.14,15 и 68.
- 2) Рис.13б: непонятно, что автор понимает под экстинкцией: показатель экстинкции или десятичный показатель экстинкции. На графике нет единиц измерения экстинкции. В подписи к рисунку указано, что кривые

различаются по типу линии, в то же время на самом рисунке кривые различаются не типом линии, а цветом.

3) На стр.48 утверждается: «НЧ-АІРС имеют плоскую слоистую форму, что подтверждается исследованием НЧ-АІРС на просвечивающем и сканирующем электронных микроскопах (Рисунок 23)». Однако из рис.23 не следует слоистость НЧ-АІРС.

4) Стр.73. Исходя из формулы (31), вместо «составила величину близкую к 1 ($\chi^2=1$)» следует писать «составила величину близкую к 0 ($\chi^2=0$)». Вместо «Для идеально аппроксимированной кривой $\chi^2=1$ » следует писать «Для идеально аппроксимированной кривой $\chi^2=0$ ». Вследствие этого замечания выглядит подозрительной близость не к нулю, а к единице $\chi^2=1,002$ и $\chi^2=0,998$ на рис.42 и 44 соответственно.

5) Недостаточно подробно описан способ использования экспериментальной установки на рис.53. При этом даётся ссылка на статью [117], в которой есть такое описание, что недостаточно для диссертации.

6) Во второй главе нет заключения.

7) Ошибки в оформлении. Отсутствует шкала цветов на рис. 42, 43, 44, 51, 52, 69. Присутствуют надписи одновременно на русском и английском языках на рис. 7, 59.

Стр.30: Наименование таблицы должно находиться над таблицей, а не под таблицей. Стр.73: Написано А1, А2 вместо A_1 , A_2 . Ва

8) Грамматические ошибки: «представлен на Рисунок 3.», «Кристаллическая наночастицы», «изображена Рисунок 16», «Рисунок 29-31», «подкожно жировая клетчатка», «апроксимации», «Рассчитанные методом МК распределение пути фотонов».

Соискатель имеет 14 опубликованных статей в журналах, в том числе 13 статей по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также представлены 24 доклада на международных и российских конференциях.

Список наиболее значимых работ:

- 1) **Makarov V.I.**, Akhlyustina E.V., Farrakhova D.S., Pominova D.V., Ryabova A.V., Loschenov V.B. Photonic methods for quality evaluation of skin engraftment // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5. – №. 3. – С. 30-40.
- 2) **Makarov V.I.**, Vasil'chenko S.Yu., Ryabova A.V., Konov V.I., Shevchenko E.N., Lukyanets E.A., Ermakov A.E., Loschenov V.B. Photodynamic effect of iron (III) oxide nanoparticles coated with zinc phthalocyanine // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Т. 85. – №. 1. – С. 338-340.
- 3) **Makarov V.I.**, Vasil'chenko S.Y., Ryabova A.V., Loschenov V.B. Use of optical-spectral methods for in vivo noninvasive assessment of nanoparticles accumulation in biological tissues // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Т. 85. – №. 1. – С. 341-345.
- 4) **Макаров В.И.**, Бородкин А.В., Лощёнов М.В., Николенко В.Н., Жарова Т.А., Иванников С.В., Лощёнов, В.Б. Флуоресцентные методы контроля фотодинамической терапии артрозов с применением наночастиц фталоцианина алюминия (экспериментальное исследование) // *Российский химический журнал*. – 2013. – Т. 57. – №. 5-выпуск 2. – С. 35-38.
- 5) Ryabova A.V., Keevend K., Tsolaki E., Bertazzo S., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Grachev P.V., **Makarov V.I.**, Burmistrov I.A., Vanetsev A.S., Orlovskaya E.O., Baranchikov A.E., Sildos I., Sammelseg V., Loschenov V.B., Orlovskii Y.V. Visualization of Nd³⁺-doped LaF₃ nanoparticles for near infrared bioimaging via upconversion luminescence at multiphoton excitation microscopy // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 4-12.
- 6) Romanishkin I.D., Pominova D.V., Grachev P.V., **Makarov V.I.**, Vanetsev A.S., Orlovskaya E.O., Baranchikov A.E., Sildos I., Loschenov V.B., Orlovskii Y.V., Ryabova A.V. Noninvasive estimation of the local temperature of biotissues heating under the action of laser irradiation from the luminescence spectra of Nd³⁺ ions // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7. – №. 2. – С. 25-36.
- 7) Shiryaev A.A., Musaev G.Kh., Loshenov M.V., Borodkin A.V., Levkin V.V., Okhotnikova N.L., Volkov V.V., **Makarov V.I.**, Loshenov V.B.

Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in combined treatment of cholangiocarcinoma // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 5. – №. 4. – С. 15-24.

8) Zharova T.A., Ivannikov S.V., Tonenkov A.M., Stranadko E.Ph., Semenova L. A., Smorchkov M.M., **Makarov V.I.**, Romanishkin I.D., Ryabova A.V., Loschenov V.B. Gonarthrititis photodynamic therapy with chlorin e6 derivatives // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – Т. 15. – С. 88-93.

9) Bystrov F.G., **Makarov V.I.**, Pominova D.V., Ryabova A.V., Loschenov, V.B. Analysis of photoluminescence decay kinetics of aluminum phthalocyanine nanoparticles interacting with immune cells // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5. – №. 1. – С. 3-8.

10) Бокерия Л.А., Городков А.Ю., Тарарак Э.М., Кузьмин С.Г., Лощенов В.Б., Шараев П.И., Коротаева А.А., **Макаров В.И.**, Крестинич И.М., Жоржوليани Ш.Т., Цыганков Ю.М. Разработка эндоваскулярных методов фотодинамической терапии на кроликах с экспериментальным атеросклерозом и стенозированием артерий в местах установки стентов // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – №. 1. – С. 53-63.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

От д-ра мед. наук С.В. Иванникова, профессора Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату, носящих принципиальных характер и влияющих на общую положительную оценку, не имеется.

- От д-ра хим. наук Е.А. Лукьянца, главного научного сотрудника ГНЦ РФ «НИОПИК». Отзыв положительный. В качестве замечаний по автореферату можно отметить следующее.

1. Автором диссертационной работы описывается изменение интенсивности флуоресценции и поглощения наночастиц фталоцианина в модельных системах с различными рН (рис. 4 а,б), однако не комментируется существенное изменение формы полученных спектров.

2. В тексте автореферата упоминается, что предложенная волоконная система доставки излучения не ограничивает размеры исследуемого образца.

Однако, исходя из схемы, иллюстрирующей принцип работы волоконно-оптического зонда, следует, что измерение происходит в точке контакта волокна с исследуемым образцом. Таким образом, исследование времени жизни для объемных гетерогенных образцов с помощью данной установки может потребовать значительных временных затрат. Указанные замечания не носят принципиального характера и не подвергают сомнению качество работы, достоверность и оригинальность полученных результатов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью их работ в области лазерной физики и высокой степенью научного авторитета, обусловленного компетентностью и значимостью их работ.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований получены следующие научные результаты.

Методами лазерной флуоресцентной времяразрешенной спектроскопии установлены динамические зависимости изменения интенсивности, длины волны и времени жизни флуоресценции (в пико- и наносекундном диапазонах) кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия (НЧ-АІРс) при различных типах лазерного возбуждения и микроокружения.

Сформулирована гипотеза, которая наиболее полно отражает экспериментальные данные (включая рентгеноструктурные, спектрально-флуоресцентные, спектрально-кинетические), устанавливает природу изменения флуоресцентных свойств кристаллических НЧ-АІРс при взаимодействии с микроокружением и заключается в изменении пространственного расположения поверхностных молекул НЧ и их переход во флуоресцирующее и фотодинамически активное состояние.

Разработаны методика и исследовательский комплекс, базирующийся на лазерно-спектроскопических приборах и волоконно-оптических инструментах, для экспериментальной апробации НЧ-АІРс для фототераностики воспалительных заболеваний на биологических фантомах, на клеточных культурах и на экспериментальных животных.

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что для экстраполяции методики на биологические ткани с различными оптическими характеристиками разработана модель, описывающая уширение по времени спектрального сигнала при распространении света в тканях. Метод учитывает оптические параметры различных органов и тканей таких как рассеяние, поглощение, показатель преломления и фактор анизотропии.

Научная новизна диссертации заключается в следующем.

Экспериментально обнаружено возникновение флуоресценции не флуоресцирующих в воде НЧ-АІРс в некоторых специфических средах, не вызывающих растворение НЧ. Исследованы спектрально-флуоресцентные свойства НЧ-АІРс, а также кинетика затухания флуоресценции при различных режимах лазерного облучения и типа микроокружения. Установлены характерные времена жизни флуоресценции НЧ-АІРс при взаимодействии с иммуннокомпетентными клетками, отвечающими за воспалительные реакции в организме. Определены квантовый выход флуоресценции и эффективность генерации синглетного кислорода при лазерном возбуждении НЧ-АІРс в иммунных клетках; показано его значимое увеличение в клетках, ответственных за воспаления (макрофагах).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что созданный исследовательский комплекс и методика определения динамики изменения флуоресцентных свойств НЧ-АІРс при взаимодействии с микроокружением в воспалительных реакциях могут позволить производить количественную оценку интенсивности и характер воспаления (при трансплантации органов, воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата). Созданы волоконно-оптические инструменты для лазерной флуоресцентной диагностики и лазерной фотодинамической терапии крупных сосудов и для внутрисуставного использования. Результаты исследования флуоресцентных свойств НЧ-АІРс в макрофагах могут быть использованы для разделения макрофагов по их функциональному типу в организме, что позволит

контролировать процесс терапии не только воспалительных, но и онкологических заболеваний.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса современных экспериментальных методов исследования, анализом литературных данных, а также выводами и результатами других исследователей. Достоверность и надежность результатов обоснована использованием научного оборудования, которое верифицируется в соответствии с международными стандартами обеспечения единства измерений и единообразием средств измерений.

Личный вклад соискателя состоит в том, что изложенные в диссертации результаты получены В.И. Макаровым лично или совместно с соавторами при непосредственном его участии. Научные статьи по тематике диссертации были написаны при активном участии соискателя на всех стадиях подготовки публикаций.

На заседании 04 марта 2019 диссертационный совет принял решение присудить Макарову Владимиру Игоревичу ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту «0» человек, проголосовали: за «19», против «0», недействительных бюллетеней «0».

Председатель диссертационного совета
академик РАН



 И.А. Щербаков

Ученый секретарь диссертационного совета
канд. физ.-мат. наук

 Т.Б. Воляк

05.03.2019 г.