

ОТЗЫВ

официального оппонента д.ф.-м.н., профессора Гончукова Сергея Александровича на диссертационную работу Макарова Владимира Игоревича «Спектральные свойства кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия при лазерном возбуждении», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – лазерная физика.

Диссертация Макарова В.И. посвящена исследованию кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия в качестве нанофотосенсибилизаторов, а также анализу влияния микроокружения на их спектроскопические свойства такие как интенсивность, длина волны и время жизни флуоресценции при различных режимах лазерного возбуждения. Целью диссертационной работы являлось выявление механизмов, приводящих к изменению флуоресцентных свойств кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия в зависимости от микроокружения, а также разработке методов исследования и лазерно-спектроскопического комплекса для оценки состояния кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия в биологических средах с целью их использования для фототерапии воспалительных заболеваний.

В настоящее время большой интерес представляют наночастицы органических молекул-фотосенсибилизаторов, востребованных как с точки зрения практического применения, так и в области фундаментальных исследований. Особое внимание уделяется разработке и усовершенствованию биосовместимых наноразмерных материалов для направленной доставки и воздействия на биологические мишени. Использование специфичных к определенным типам клеток наночастиц может позволить устранить недостатки используемых сегодня в клиниках растворов-фотосенсибилизаторов.

Метод флуоресцентной спектроскопии с временным разрешением может позволить определять и анализировать влияние микроокружения в различных типах клеток на время жизни флуоресценции отдельных молекул наночастицы. Этим можно объяснить исследованные автором изменения времени жизни флуоресценции. При попадании внутрь живой клетки происходит трансформация поверхностного слоя наночастицы и изменение времени жизни флуоресценции, что позволяет определять тип клетки, поглотившей наночастицу.

Актуальность избранной темы диссертационной работы обусловлена необходимостью поиска новых эффективных материалов отсутствием материалов, позволяющих повысить селективность и специфичность методов флуоресцентной спектроскопии, при этом сохранив их высокую фототерапевтическую эффективность. Экспериментальное и теоретическое исследование природы изменения спектральных свойств кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия, а также разработка исследовательской аппаратуры представляются также весьма актуальными как с фундаментальной точки зрения, так и с точки зрения решения прикладных задач по диагностике и лечению различных воспалительных заболеваний.

Диссертационная работа изложена на 136 страницах и включает введение, аналитический обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), результаты и обсуждение (главы 3 и 4), заключение и список литературы (143 источника).

Во Введении обоснована актуальность темы работы, определены цели и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая ценность полученных результатов, сформулированы основные научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной аналитическому обзору литературы, рассмотрены основные оптические свойства фталоцианинов в молекулярной и наноформах, а также ключевые различия в их структурных и спектрально-люминесцентных свойствах. Перечислены основные факторы, влияющие на фотодинамический эффект и генерацию синглетного кислорода молекулярных растворов фталоцианинов при лазерном воздействии в биологических средах.

Из литературного обзора становится ясно, что на спектральные свойства фталоцианинов и эффективность генерации синглетного кислорода одновременно оказывает влияние большое количество факторов, таких как тип центрального атома, растворитель, концентрация, наличие тушащих примесей, режим возбуждения, и для получения эффективных фотосенсибилизаторов, перспективных с клинической точки зрения, требуется проведение комплексного исследования.

Вторая глава посвящена постановке эксперимента, описанию образцов и методов диссертационного исследования. Схема основных направлений исследований свидетельствует о комплексном подходе диссертанта к решению поставленных задач и высоком уровне профессиональных навыков. Соискатель применил ряд современных методов для исследования интересующих объектов. Также в главе описаны новый метод приготовления коллоидных растворов наночастиц с характеристикой их по размерам, кристаллической структуре, спектрам поглощения, рассеяния и флуоресценции. Достаточно подробно приведены характеристики разработанный автором лазерный спектроскопический комплекс для экспериментального определения времени жизни флуоресценции в нано- и пикосекундном диапазонах, позволяющий проводить измерения *in vivo*. Следует отметить уникальность этой авторской разработки. Проведено теоретическое моделирование распространения света в тканях с различными оптическими характеристиками для используемой геометрии измерений.

Результаты экспериментов и их обсуждение приведены в главах 3 и 4. В представленной диссертации проведено систематическое исследование изменения спектрально-люминесцентных свойств наночастиц фталоцианина алюминия при взаимодействии их с различным микроокружением (средами с различными рН, белковыми структурами и лизосомальными ферментами иммунных и раковых клеток). Представлены результаты, доказывающие сохранение кристалличности частиц внутри клеток. Приведены результаты исследований изменения времени жизни флуоресценции кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия, а также показана их внутриклеточная локализация, в культурах раковых и иммунокомпетентных клеток. Из результатов можно сделать вывод, что взаимодействие исследуемых наночастиц с различными клетками приводит к различным изменениям времени жизни флуоресценции наночастиц. Существенным достоинством работы является разработанный автором метод теоретического расчета уширения по времени регистрируемого сигнала, применимый для различных тканей и органов. Метод учитывает оптические параметры различных органов и тканей таких как: рассеяние, поглощение, показатель преломления и фактор анизотропии. Несомненно, важным является приведенное автором объяснение о механизме возникновения флуоресценции у исследуемых наночастиц с точки зрения изменения состояния молекул поверхностного слоя наночастицы. Стоит также отметить, что автором работы экспериментально продемонстрирована возможность использования

наночастиц фталоцианина алюминия для диагностики и терапии патологических состояний при воспалительных реакциях организма при трансплантации органов и воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата

В Заключении сформулированы основные научные и научно-технические результаты работы. Научные положения и сделанные выводы согласуются с материалом литературного обзора, представляются адекватными и убедительными и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Научная новизна работы заключается в обнаружении самого явления возникновения флуоресценции не флуоресцирующих в воде кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия в некоторых специфических средах, не вызывающих их растворение. Исследованы и установлены характерные спектрально-динамические свойства и квантовый выход флуоресценции наночастиц при различных режимах лазерного облучения при взаимодействии с иммуннокомпетентными клетками, отвечающими за воспаление.

Практическое значение работы состоит в том, что разработанная исследовательская аппаратура для определения динамики изменения флуоресцентных свойств исследуемых наночастиц при взаимодействии с микроокружением в воспалительных реакциях могут позволить производить количественную оценку интенсивности и характера воспаления при различных воспалительных заболеваниях. Созданные волоконно-оптические инструменты для лазерной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в перспективе позволят улучшить качество диагностики и терапии в клинической практике. Результаты исследования могут быть использованы для разделения макрофагов по их функциональному типу, что позволит использовать наночастицы фталоцианина алюминия не только для воспалительных, но и для онкологических заболеваний.

Представленная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК, написана грамотно и ясно, в целом является качественным научным исследованием, подтверждает высокий уровень квалификации, интерес к актуальным задачам лазерной физики и способность получать значимые научные результаты. Вместе с тем диссертационная работа не лишена некоторых недостатков:

- Из четырех глав диссертации "рабочими" являются 2, 3 и 4 главы. Логично ожидать итогового Заключения в конце каждой из этих глав. Однако Заключение у главы 2 нет, хотя именно в этой главе изложены результаты по разработке методики измерений и созданию оригинального комплекса для изучения динамики изменения флуоресцентных свойств НЧ-АІРС. По-видимому, так делать не следовало, тем более, что эти результаты является одной из задач диссертации и они вынесены в ее итоговый результат.
- Представление поведения спектров флуоресценции от рН на стр. 72-77 носит описательный, констатирующий характер без какого-нибудь физического объяснения полученного результата.
- На стр. 71 читаем: "Возбуждение осуществлялась с помощью He-Ne лазера производства фирмы БИОСПЕК." Чем не устраивали разнообразные лазеры, производимые промышленностью? Надо ведь для их изготовления иметь отработанную технологию и основательный опыт производства газоразрядных лазеров.
- На рис 13-б два спектра представлены сплошными линиями, отличающимися цветом, но в подписи к рисунку говорится, что есть штриховая линия.
- На рис. 21 нет никаких стрелок, хотя о них говорится в подписи.
- Неоднократно в разных местах (особенно в подписях к рисункам и самим графикам) повторяется сочетание: "показатель экстинкции, показатель поглощения и

показатель/коэффициент ослабления". Эти понятия связаны, конечно, но все же они отличаются.

- На стр.8 в Апробации работы: "Каждая из четырех оригинальных глав диссертации написана на основе полученных результатов, опубликованных в рецензируемых журналах, ..." Однако вряд ли это относится к главе 1, которая представляет собой обзор и анализ литературных источников.

Несмотря на сделанные замечания, диссертация Макарова В.И. в целом представляет собой законченное исследование, научная значимость и оригинальность которого не вызывает сомнения. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне и открывает перспективы для дальнейших исследований в этом направлении. Автор диссертации демонстрирует высокую квалификацию, как на этапе проведения эксперимента, так и на этапах обработки и интерпретации экспериментальных данных и представления полученных результатов. Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными и имеют высокую теоретическую и практическую значимость.

Автореферат отвечает структуре диссертации и дает представление об актуальности работы, основных научных результатах и их новизне.

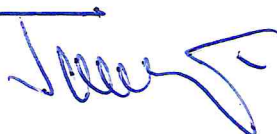
Основные результаты, представленные в диссертации, опубликованы в авторитетных международных и отечественных изданиях с достаточно высокими импакт-факторами (в их числе 13 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК). Они неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях и положительно оценены научной общественностью. Таким образом, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Положения, выносимые на защиту, полностью подтверждены результатами и не вызывают сомнения.

На основании проведенной экспертизы диссертации считаю, что работа Макарова В.И. «Спектральные свойства кристаллических наночастиц фталоцианина алюминия при лазерном возбуждении» может рассматриваться как завершенное научно-квалификационное исследование, имеющее научную новизну и практическую значимость. Диссертационная работа полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Макаров Владимир Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – лазерная физика.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Профессор кафедры № 37 (Лазерной физики) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ».

доктор физ.-мат. наук,
профессор НИЯУ МИФИ



Гончуков Сергей Александрович
Телефон: +7 903-007-9946
Электронная почта: gontchukov@mephi.ru

115409, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 41
Телефон: +7 (495) 788-56-99, +7 (499) 324-77-77
Электронная почта: info@mephi.ru



Подпись удостоверяю
Заместитель начальника отдела
документационного обеспечения
НИЯУ МИФИ
А.А. Абатурова

С отзавом ознакомлен

15.02.2019

