

ОТЗЫВ

официального оппонента, к.ф.-м.н. Доленко Татьяны Альдефонсовны
на диссертационную работу Маклыгиной Юлии Сергеевны
«Разработка спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии
глубокозалегающих опухолей мозга»,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.21 – Лазерная физика

Диссертационная работа Ю.С.Маклыгиной посвящена созданию новых методов диагностики и терапии глубокозалегающих опухолей мозга. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям развития науки в России и является актуальной как в научном, так и в прикладном аспекте. Актуальность и научная значимость избранной темы диссертационной работы обусловлена необходимостью разработки новых комбинированных подходов исследования, контроля развития опухолевого процесса в толще биотканей, а также методов эффективной терапии онкологических заболеваний.

Целью диссертационной работы явилась разработка новых спектрально-флуоресцентных методов оценки и контроля состояния ложа опухоли мозга экспериментальных животных для создания новых медицинских технологий терапии и профилактики глубокозалегающих опухолей мозга. Решение поставленной задачи стало возможным благодаря реализации многостороннего подхода к мониторингу состояния ложа опухоли после хирургического удаления основной ее части. Использование новых фотосенсибилизаторов дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов позволило зондировать области глубокой локализации опухоли в толще биологической ткани с прицельной оценкой эффективности сбора флуоресцентного отклика с помощью разработанного оптоволоконного нейропорта. Проведенное исследование эффективности возбуждения фотосенсибилизатора АЛК-индуцированного протопорфирина IX с использованием излучения Вавилова-Черенкова, возникающего в опухолевых тканях при введении радиофармпрепарата (фтордезоксиглюкоза), позволило преодолеть ограничения, связанные с глубиной проникновения лазерного излучения в ткань.

Работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы. Во введении изложены актуальность диссертационной работы и степень ее разработанности, сформулирована цель и основные задачи исследования, перечислены основные положения, выносимые на защиту, отмечена их научная новизна и практическая значимость, приведены основные публикации и доклады по теме диссертации, обоснована достоверность полученных результатов.

В первой главе приводится информация о современном состоянии исследований по тематике диссертационной работы. Рассмотрены основные аспекты процесса проникновения лазерного излучения в биоткань с учетом особенностей строения тканей мозга. Подробно обсуждены существующие на сегодняшний день методы и значимость лазерно-спектроскопических методов.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Приводятся описания устройств и принципов работы оборудования. Большое внимание уделено описанию

спектроскопических методик исследования: регистрации спектров люминесценции и исследованию времени жизни люминесценции фотосенсибилизаторов, а также биологическим моделям, которые были использованы в работе.

В третьей главе представлены результаты разработки и исследования свойств нейропорта с внутренней волоконной структурой, а также его апробации на экспериментальных животных. Продемонстрирована эффективность диагностики и терапии опухолей мозга путем создания условий для направленного роста клеток глиомы вдоль оптических волокон с последующей их регистрацией по флуоресцентному сигналу и деструкцией путем фотодинамического воздействия.

Четвертая глава посвящена микроскопическим исследованиям и оценке состояния опухолевой ткани, в частности, определению степени активности иммунокомпетентных клеток по флуоресценции фотосенсибилизаторов с применением время-разрешенных методов анализа. Рассмотрены особенности анализа состава опухолевой ткани по флуоресценции коферментов NADH и FAD.

В пятой главе представлены результаты исследования фотосенсибилизаторов дальней красной и ближней инфракрасной области, которые обеспечивают максимальную глубину зондирования биологической ткани. Предпринята попытка преодолеть ограничения, связанные с глубиной проникновения лазерного излучения в вещество, посредством использования нелазерного источника излучения для возбуждения фотосенсибилизатора - излучения Вавилова-Черенкова. Приведены результаты использования излучения Вавилова-Черенкова для осуществления фотодинамической терапии «изнутри».

В заключении сформулированы основные результаты работы.

В целом, работа выполнена на высоком научном уровне, оформлена в соответствии с требованиями, подтверждает высокую квалификацию автора. В работе получен ряд результатов, носящих как прикладной, так и фундаментальный характер. Результаты не вызывают сомнения с точки зрения их научной новизны, значимости и достоверности. Достоверность и обоснованность результатов обеспечивается использованием современных экспериментальных методов исследования и тщательностью проведения экспериментов. Результаты исследований опубликованы в реферируемых журналах и неоднократно докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях по тематике диссертационной работы. Полученные данные являются основанием для дальнейшего развития исследований. Задачи, поставленные в работе, выполнены полностью, выводы соответствуют полученным результатам.

Среди недостатков диссертационной работы следует отметить следующие:

1. В Главе 3 (п.3.3.) описано, как создавалась модель фантома мягких мозговых тканей для предварительных исследований спектрально-флуоресцентных свойств нейропорта. К сожалению, в работе отсутствует доказательство схожести спектрально-оптических свойств жировой эмульсии в водном растворе и гомогенного мозга мышей BALB/c. Концентрация жировой эмульсии в водном растворе подбиралась только по спектрам поглощения образцов. При этом не учитывалось, что исследованные образцы даже при одинаковом поглощении могут совершенно по-разному рассеивать излучение, в результате чего их спектрально-оптические характеристики будут различны.

2. Анализ спектра флуоресценции модельного образца - фантома мягкой мозговой ткани (2.5% жировая эмульсия) с содержанием ФС AlPc (Рис.23) – затруднен из-за недостаточно полного описания лазерной установки. В Главе 2 описание экспериментальной лазерной установки явно не полное. Например, не указано практическое спектральное разрешение спектроанализатора, поэтому нет возможности оценить существенность изменений спектров флуоресценции, в частности, на рис.23 непонятно, сдвиг максимума кривых является особенностью или находится в интервале ошибок.

3. В п.5.1. (Глава 5) на этапе 2 были изучены «спектрально-люминесцентные свойства наночастиц в условиях взаимодействия поверхности имплантата (гидроксиапатит с поверхностным слоем наночастиц фотосенсибилизаторов) с полярным растворителем диметилсульфоксидом (ДМСО), что имитировало процесс взаимодействия с биоконпонентами (иммунокомпетентными клетками, бактерии и пр. в условиях *in vivo*)». Возникает вопрос, на каком основании взаимодействие имплантата с поверхностным слоем наночастиц фотосенсибилизатора с ДМСО отождествляется с взаимодействием имплантата с поверхностным слоем наночастиц фотосенсибилизатора с биоконпонентами?

4. В п.5.1. (Глава 5) представлены результаты изучения временной динамики флуоресценции поверхности имплантата, покрытого фотосенсибилизатором. К сожалению, нигде в тексте нет величины временного промежутка, в течение которого проводили лазерное облучение такого имплантата. Тем не менее, возникает вопрос: если флуоресценция поверхности имплантата на основе гидроксиапатита, покрытого nAlPc, со временем лазерного воздействия падает (рис.46), сколько времени такой метод сможет «работать», обеспечивая качественную регистрацию сигнала флуоресценции?

5. Текст не свободен от опечаток.

В целом, диссертационная работа Маклыгиной Юлии Сергеевны является актуальным и высоко значимым научным исследованием, обладающим значительным потенциалом для развития результатов работы для практических применений в биомедицине. Представленные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. На защиту вынесено самостоятельное, оригинальное и завершённое научное исследование. Автор диссертации продемонстрировал высокую квалификацию на всех стадиях работы над диссертацией от подготовки эксперимента до обработки результатов и публикации результатов.

Аннотация диссертации Маклыгиной Ю.С. соответствует содержанию и полностью отражает структуру диссертации. Диссертационная работа, в целом, представляет собой законченный научный труд, по материалам диссертации опубликовано 13 статей в отечественных и зарубежных журналах. Работа прошла апробацию, опубликовано 23 тезиса докладов на российских и международных конференциях. 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. Представленная к защите диссертационная работа Ю.С. Маклыгиной полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Ю.С.

Маклыгина заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – лазерная физика.

Официальный оппонент:

к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник физического факультета
Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Доленко Татьяна Альдефонсовна

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
01.04.03 «радиофизика, включая квантовую радиофизику»

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ, д.1, стр.2,
Физический факультет, кафедра квантовой электроники
Тел. +7 495 939 11 04
(сайт организации): <https://phys.msu.ru>
e-mail: tdolenko@mail.ru

Подпись ведущего научного сотрудника к.ф.-м.н. Т.А.Доленко, удостоверяю
Декан физического факультета МГУ,
профессор



С уважением декан факультета

20.09.2019

ЮМ Маклыгина Ю.С.