

ОТЗЫВ

официального оппонента д.ф.-м.н., Гениной Элины Алексеевны
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

Диссертация Маклыгиной Ю.С. посвящена исследованию и разработке новых спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии глубокозалегающих опухолей мозга. В настоящее время для лечения больных с глиальными опухолями головного мозга в основном применяется комплексный подход, комбинирующий хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию. Другие методы, включая иммунокорректирующую терапию и специфическую противоопухолевую иммунотерапию, не являются стандартом и находятся на стадии исследований. Несмотря на совершенствование хирургических методик и повышение технической оснащенности клиник, значимого улучшения результатов комбинированного лечения злокачественных глиом не наблюдается. Высокая летальность обусловлена в частности глубокой инвазивностью опухоли. В связи с характерным инфильтративным ростом данного типа опухолей, ключевым недостатком хирургического вмешательства является отсутствие возможности полного удаления глубоко залегающих опухолей. **Актуальность** работы обусловлена необходимостью разработки новых подходов для анализа развития опухолевого процесса со сложной локализацией. Такие подходы включают многосторонний анализ на основе спектрально-флуоресцентной визуализации глубоких зон мозга с применением инновационной системы для внутричерепной имплантации, позволяющей как диагностировать рецидивирующие глиомы головного мозга, так и удалять их с помощью фотодинамической терапии, а также использование новых фотосенсибилизаторов (ФС) и излучения Вавилова–Черенкова.

В диссертации Маклыгиной Ю.С. предложен и реализован новый подход к диагностике и терапии глубоко залегающих опухолей головного мозга на экспериментальных животных, заключающийся в применении волоконно-оптического нейропорта; исследованы спектрально-флуоресцентные свойства новых ИК-фотосенсибилизаторов бактериохлоринового ряда в молекулярной и наноформе; разработан и реализован новый подход к оценке состояния опухолевого процесса головного мозга по измерению динамики изменения времени жизни флуоресценции ферментов дыхательной цепи клеток и макрофагов головного мозга; предложен новый подход к лечению опухолей с использованием излучения Вавилова–Черенкова. Таким образом, **научная новизна** диссертации не вызывает сомнений.

Исследования носят **фундаментальный характер**, поскольку изучены процессы взаимодействия лазерного излучения с веществом, а именно с различными новыми формами фотосенсибилизаторов, в том числе в наноформе, и ИК-спектрального диапазона. В то же время, **практическая значимость** работы очевидна, т.к. результаты напрямую связаны с прикладными аспектами проблемы диагностики и терапии глубокозалегающих новообразований.

Диссертация изложена на 116 страницах и содержит 59 рисунков. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, содержащий 90 источников.

Анализ содержания диссертации.

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

В первой главе приведен обзор литературы по существующим методам анализа состояния и функций мозга. Особенное внимание уделено рассмотрению оптических свойств биологических тканей, в частности тканей мозга. Показана актуальность и перспективность лазерно-спектроскопических методов в исследованиях патологий мозга.

Во второй главе приведено подробное рассмотрение материалов и методов исследования: описаны устройства и принцип работы оборудования, а также экспериментальные биологические модели, которые использовались в работе. Обоснован выбор методов и моделей исследования, описан ход экспериментальных работ.

В третьей главе содержится описание процесса и результаты разработки системы для внутричерепной имплантации с целью терапии и предотвращения рецидива глиом головного мозга, основная функция которой состоит в том, чтобы направить рост клеток глиомы, локализованных в области, прилегающей к месту удаленной опухоли, вдоль волокон по направлению к проксимальной части волоконно-оптического имплантата (нейропорт) с целью регистрации по сигналу фотолюминесценции и последующей деструкции в результате фотодинамического воздействия.

В четвертой главе представлена апробация нового подхода к оценке состояния тканей, различающихся по фенотипу и степени активности иммунокомпетентных клеток в ней, с применением ФС и время-разрешенных методов анализа их флуоресценции. Основное внимание уделено обнаружению различий между опухолевыми клетками и опухоль-ассоциированными макрофагами спектроскопическими и микроскопическими методами по флуоресцентному сигналу коферментов NADH и FAD (которым обогащены макрофаги), а также по разнице в накоплении и флуоресцентном сигнале ФС (накопление которого в несколько раз больше в макрофагах).

В пятой главе представлены результаты анализа исследования ФС ИК-области спектра, а также результаты апробации нового подхода, направленного на преодоление ограничений проникновения излучения в глубину ткани с применением независимого источника излучения для возбуждения ФС- излучения Вавилова–Черенкова. Показана эффективность использования данного излучения в качестве источника возбуждения ФС для осуществления фотодинамического воздействия «изнутри» с целью снижения вероятности рецидивов опухолей мозга, в частности путем воздействия на труднодоступные для лазерного излучения метастатические очаги и отдельные единичные опухолевые клетки.

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.

В целом, работа производит впечатление законченного исследования, проведенного с использованием современных методов визуализации, результаты изложены грамотно и последовательно и отлично проиллюстрированы. Не вызывает сомнения **достоверность** полученных результатов. Диссертационная работа Маклыгиной Ю.С. хорошо структурирована, содержит достаточную информацию для подтверждения актуальности и новизны проведенных в ней исследований.

Тем не менее, к диссертационной работе Маклыгиной Ю.С. имеется ряд замечаний:

1. В главе 3 не описано, каким образом осуществлялся контакт волокон нейропорта и волоконно-оптического зонда при доставке и приёме излучения, поскольку и количество волокон и их взаимное расположение в нейропорте и волоконно-оптическом зонде не совпадает.
2. В главе 3 утверждается, что контроль результатов фотодинамической терапии глиомы у крыс проводился с помощью флуоресцентной диагностики и МРТ, однако «золотым стандартом» диагностики удаления опухоли является гистологический анализ, которого, по-видимому, не проводилось.
3. В обсуждении результатов экспериментальных исследований в главах 3-5 практически нет явного сравнения с результатами, опубликованными другими авторами. Упоминание ссылок носит скорее формальный характер, и некоторые из них не относятся напрямую к обсуждаемой теме.
4. Не уточняется количество животных, участвовавших в экспериментах, и отсутствует информация о статистических методах, используемых при обработке результатов.
5. В тексте отсутствуют ссылки на работы 33-42, 46 и 47.
6. В целом наблюдается некоторая небрежность оформления диссертационной работы: список литературы не оформлен по единому стандарту; надписи на рисунках 14, 36, 42, 43, 53 и 54 на английском языке; на рисунках 37, 39, 40 и 57 нет отметок а) и б), в то время как в подписях к рисункам они присутствуют; значительное количество опечаток и повторов.

Тем не менее, представленная работа в целом является качественной, подтверждает высокий уровень квалификации соискателя, интерес к актуальным задачам физики и способность соискателя получать значимые научные результаты.

Степень обоснованности полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Считаю, что автором выполнено законченное научное исследование, содержащее достаточное количество обоснованных результатов, степень достоверности которых подтверждается корректностью постановки экспериментов, широкой апробацией и надежностью использованных экспериментальных методов, соответствием экспериментальных данных, полученных разными методами, а также качественной и количественной согласованностью с результатами других исследований. Выводы в полной мере отражают полученные результаты и представляют достаточный научно-практический интерес. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и правильно отражают новизну и оригинальность представленных результатов. Автореферат отвечает структуре диссертации и дает представление об актуальности работы, основных научных результатах и их новизне.

По основным результатам работы опубликовано 10 печатных работ, входящих в перечень ВАК, из них 8 индексируемых в базе данных Scopus и 2 в базе данных РИНЦ, представлено 23 доклада на всероссийских и международных конференциях.

Заключение

В целом, несмотря на сделанные замечания, диссертация Ю.С. Маклыгиной «Разработка спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии глубокозалегающих опухолей мозга» 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.

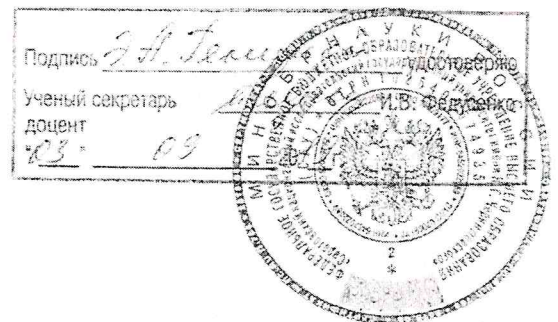
Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными и имеют высокую теоретическую и практическую значимость.

Работа отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а её автор Юлия Сергеевна Маклыгина заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – лазерная физика.

Профессор кафедры оптики и биофотоники
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Саратовский национальный
исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»,
доктор физико-математических наук

 Генина Элина Алексеевна

410012, Саратов, Россия, ул. Астраханская, д. 83,
Телефон: +7 (8452) 210-716
e-mail: eagenina@yandex.ru



Сотзавом ознакома.

Маклыгина Ю.С.

 /05.09.2019