

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

(Савинов С.Ю.)

«25» сентября 2019 г.

### Отзыв ведущей организации

#### на диссертацию Маклыгиной Юлии Сергеевны

**«Разработка спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии глубоко-залегающих опухолей мозга», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – «лазерная физика»**

Диссертационная работа Ю.С. Маклыгиной посвящена исследованию и разработке новых спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии опухолей со сложной локализацией, а именно глубокозалегающих опухолей мозга. Предложенный в работе комплексный анализ, в основу которого вошли спектрально-флуоресцентные методы, с применением инновационной системы для внутричерепной имплантации позволяет как диагностировать, так и контролировать опухолевый процесс, препятствуя его возобновлению.

Целью диссертационной работы являлась разработка нового подхода к обеспечению постоянного доступа оптического излучения в ложе глубокозалегающих опухолей мозга для реализации инновационного метода оценки состояния опухолевого процесса по динамике изменения времени жизни флуоресценции фотосенсибилизаторов и ферментов дыхательной цепи в опухолевых клетках. Наряду с этим реализован новый подход к терапии опухолей «изнутри» с использованием излучения Вавилова-Черенкова.

Для достижения поставленной цели были изучены фундаментальные процессы взаимодействия лазерного излучения с веществом: новые формы фотосенсибилизаторов различного спектрального диапазона. Актуальность, научная и практическая значимость

избранной темы диссертационной работы связаны с прикладными задачами и проблемами, которые в настоящее время существуют в клинической практике.

Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, содержащего основные результаты и выводы, списка основных публикаций по теме диссертации и списка цитируемых источников.

Во введении сформулирована цель работы, достаточно подробно излагаются задачи, обосновывается их актуальность, перечислены основные положения, выносимые на защиту, отмечена научная новизна, достоверность и научно-практическая значимость полученных результатов, перечислены публикации и основные доклады по теме диссертации.

В первой главе приведён подробный обзор литературы, в котором рассмотрены теоретические аспекты анализа состояния и функций мозга, подробно описаны современное состояние исследований по теме, а также перспективы практического применения лазерно-спектроскопических методов в исследованиях патологий мозга. Особое внимание уделено обоснованию выбора методов и моделей для исследования.

Вторая глава посвящена методикам эксперимента и описанию используемых образцов. Особое внимание уделено описанию биологических моделей, которые были использованы в работе для демонстрации эффективности разрабатываемых методов, приведены контрольные методики, детально описан принцип работы используемого оборудования.

В третьей главе описываются результаты разработки и исследования спектрально-оптических свойств разработанной системы для внутричерепной имплантации. Основная роль данной системы состоит в направлении движения раковых клеток, возобновивших рост в ложе опухоли, вдоль оптических волокон, которые составляют внутреннюю функциональную часть имплантата. В результате чего становится возможной регистрация флуоресцентного сигнала из глубины биологической ткани, по которому можно судить о наличии рецидивов и их предотвращения путем деструкции клеток методом фотодинамической терапии.

Четвертая глава посвящена исследованию возможностей использования метода время-разрешенной спектроскопии и микроскопии для оценки состояния тканей по времени жизни флуоресценции фотосенсибилизаторов и коферментов дыхательной цепи в них. С помощью предложенного метода регистрации кинетических характеристик флуо-

ресценции с использованием лазерного сканирующего микроскопа проведена оценка изменения времени жизни флуоресценции фотосенсибилизатора при попадании внутрь клеток различного фенотипа, составляющих исследуемые биологические ткани.

Пятая глава посвящена исследованиям свойств фотосенсибилизаторов ИК-спектрального диапазона, которые обеспечивают максимальную глубину флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии внутри биологической ткани. Несмотря на значительный прогресс с точки зрения работы оптическими методами с биологической тканью на глубине, была предпринята попытка реализовать терапию «изнутри». Таким образом, была продемонстрирована эффективность возбуждения фотосенсибилизатора в толще биоткани нелазерным источником излучения Вавилова-Черенкова, что в конечном итоге способствует проведению фотодинамической терапии в опухолевых тканях любой локализации, в том числе метастатических очагах.

В заключении сформулированы основные результаты работы.

Представленная работа оформлена в соответствии с требованиями, имеет четкую и логически обоснованную структуру, демонстрирует четкое представление автора о теме исследования и подтверждает высокий уровень квалификации автора.

Достоверность представленных в работе экспериментальных результатов обеспечена применением современного высокоточного оборудования. Результаты не противоречат данным, полученным другими исследователями, апробированы на ведущих международных конференциях по тематике работы, опубликованы в высокорейтинговых реферируемых научных изданиях. Все представленные научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальными результатами.

Представленные результаты являются новыми, поскольку были разработаны, детально изучены и показана эффективность новых методов и технологий, которые ранее не были получены в мировой практике.

Практическая значимость работы обусловлена большим потенциалом использования в клинической практике разработанных методов для диагностики и терапии онкологических заболеваний наиболее сложной локализации.

При обсуждении диссертационной работы возникли следующие замечания:

1. В докладе не были представлены обоснования выбора статистических критериев и моделей, на основе которых проводился анализ результатов эксперимен-

тальных исследований на животных, что позволило установить эффективность предлагаемых методик.

2. В ходе доклада было опущено разъяснение правомерности сопоставления двух методик измерения времени жизни флуоресценции в условиях *in vitro in vivo* и последующего сравнительного анализа полученных результатов.

Несмотря на сделанные замечания, диссертация Ю.С. Маклыгиной представляет собой законченное исследование и заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются новыми, их оригинальность и достоверность не вызывает сомнения и открывает широкие перспективы для дальнейших исследований. Работа выполнена на высоком научном уровне и подтверждает высокую квалификацию автора при проведении экспериментов, обработке данных, интерпретации результатов и их публикации. Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными, имеют высокую теоретическую и практическую значимость и подтверждаются как результатами эксперимента, так и результатами теоретического моделирования.

Автореферат работы Ю.С. Маклыгиной соответствует содержанию и достаточно полно отражает структуру диссертации, и ознакомление с ним даёт возможность судить о том, что диссертация выполнена на высоком научном уровне. Диссертационная работа в целом представляет собой законченный научный труд, основные положения диссертации в достаточной мере нашли отражение в 13 научных статьях из перечня ВАК. Работа прошла хорошую апробацию на международных и российских конференциях. Таким образом, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

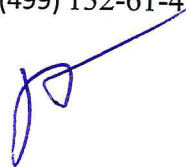
Из вышеизложенного следует, что представленная к защите диссертационная работа Ю.С. Маклыгиной полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, Ю.С. Маклыгина заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 01.04.21 – лазерная физика.

Отзыв подготовлен и составлен профессором, доктором физ.-мат. наук, высококвалифицированным ведущим научным сотрудником Отдела люминесценции им. С. И. Вавилова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук Казаряном Мишиком Айразатовичем, обсужден и утвержден на заседании № 1999 (8) Семинара Отдела люминесценции им. С.И. Вавилова 19 декабря 2018 года (протокол №8).

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт имени П.Н. Лебедева Российской академии наук, Отдел люминесценции им. С.И. Вавилова.

Доктор физ.-мат. наук, профессор Казарян Мишик Айразатович.

Адрес: г. Москва, Ленинский пр-т. 53с4 , тел. 8 (499) 132-61-47.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт имени П.Н. Лебедева Российской академии наук, Отделение оптики.

Адрес: г. Москва, Ленинский пр-т. 53с4 , тел. 8 (499) 132-61-47.

Руководитель Отделения оптики ФИАН, доктор физ.-мат. наук

Лебедев Владимир Сергеевич



Подписи сотрудников ФИАН Казаряна Мишик Айразатовича и Лебедева Владимира Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь ФИАН

к. ф.-м. н.



Колобов А.В.

Список основных научных публикаций по теме диссертации Маклыгиной Юлии Сергеевны «Разработка спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии глубокозалежающих опухолей мозга», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.0.21 – «лазерная физика».

1. **Maklygina Yu.S.**, Borodkin A.V., Loschenov V.B. Laser microscope-spectrum analyzer for studying intracellular accumulation of near infrared emitting photosensitizers in vitro. Biomedical photonics -2015.-N3.-P.3-9.
2. **Maklygina Yu.S.**, Sharova A.S., Kundu B., Balla V.K., Steiner R., Loschenov V.B. Spectral luminescent properties of bacteriochlorin and aluminum phthalocyanine nanoparticles as hydroxyapatite implant surface coating. Biomedical Photonics -2016. -V.5. -N2. -P. 4-12.
3. Sharova A. S., **Maklygina YU. S.**, Lisichkin G. V., Mingalev P. G., Loschenov V.B. Nanodiamonds + bacteriochlorin as an infrared photosensitizer for deep-lying tumor diagnostics and

С отзывом согласен

25.09.2019 г.

Ю.С. Маклыгина Ю.С.

therapy. Journal of Physics: Conference Series -2016. -V.737.-N1.-P. 1-8.

4.**Maklygina Y.S.**, Borodkin A.V., Ryabova A.V., Pominova D.V., Makarova E.A., Lukyanets E.A., Loshchenov V.B. Study of subcellular distribution of crystalline meso- tetra(3-pyridyl)bacteriochlorin nanoparticles. Biomedical Photonics -2016.-V.5.-N4. -P.25-34.

5.Kholodtsova M.N., **Samsonova I.S. (Maklygina)**, Blondel W., Loschenov V.B. Metal nanoparticles of different shapes influence on optical properties of multilayered biological tissues. Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE -2015. –V.9542. -N954205.

6.**Маклыгина Ю.С.**, Рябова А.В., Лощенов В.Б., Соколов Е.Н., Невзоров Д.И., Григорьева Е.Ю., Долгушин М.Б., Долгушин Б.И. Использование излучения Вавилова–Черенкова для деструкции клеток глиомы С6 крысы при сочетанном воздействии ФДГ и 5АЛК индуцированного протопорфирина IX. Пилотное экспериментальное исследование. Вестник РОНЦ –2016. - Т.27.-N4.-С. 133-139.

7.**Maklygina Yu. S.**, Borodkin A.V., Yusubalieva G. M., Ryabova A.V., Pominova D.V., Lukyanets E.A., Goryainov S. A., Potapov A. A., Chekhonin V.P., Shcherbakov I.A., Loshchenov V.B., The development of neoscaffold for the glioblastoma therapy. Biomedical Photonics - 2017.–V.6.–N4.-P.12-18.

8.**Maklygina Y.S.**, Sharova A.S., Kundu B., Balla V.K., Steiner R., Loschenov V.B. Photobactericidal Properties of Hydroxyapatite Implant Surface Coating. Bioceramics Development Applications -2016. –V.6. –N2. –P.1-6. doi: 10.4172/2090-5025.1000094.

9.Sharova A.S., **Maklygina Yu. S.**, Yusubalieva G.M., Shikunova I.A., Kurlov V.N., Loschenov V.B. Sapphire implant based neuro-complex for deep-lying brain tumors phototheranostics. Journal of Physics: Conference Series -2018.-V.945. -N1. -P.1-5.

10.Sharova A.S., **Maklygina Yu. S.**, Romanishkin I.D., Yusubalieva G.M., Ryabova A.V., Chekhonin V.P., Loschenov V.B. Optical fiber neurosystem for deep-lying brain tumors phototheranostics . Proc. SPIE 10695, Optical Instrument Science, Technology, and Applications - 2018. -V.1069500. doi: 10.1117/12.2312027.

11.**Maklygina Yu.S.**, Romanishkin I.D., Ryabova A.V., Yakavec I.V., Bolotin L., Loschenov V.B. A novel spheroid model for preclinical intercellular nanophotosensitizer-mediated tumor study. Bulletin of RSMU -2018. -V.6 -P.14–20. doi: 10.24075/brsmu.2018.079.

12.S. Sharova, **Y. S. Maklygina**, A. V. Ryabova and V. B. Loschenov, Spectral properties comparative analysis of normal and tumor brain tissues in the visible and near infrared optical ranges. 18th International Conference on Laser Optics (ICLO 2018) -2018. -P. 497-497.doi: 10.1109/LO.2018.8435632.

13.**Y. S. Maklygina**, G. M. Yusubalieva, I. D. Romanishkin, A. V. Ryabova, V. P. Chekhonin and V. B. Loschenov, TAM identification by fluorescence lifetime on different models // 18th International Conference on Laser Optics (ICLO 2018) -2018. P. 538-538. doi: 10.1109/LO.2018.8435696.