

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу А.В. Хилова «Двухволновая флуоресцентная визуализация для задач фотодинамической терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4 – Радиофизика

Диссертационная работа А.В. Хилова посвящена развитию методов количественной флуоресцентной визуализации (ФВ) биологических тканей применительно к задаче мониторинга фотодинамической терапии (ФДТ). Благодаря флуоресцентным свойствам фотоактивируемых препаратов, фотосенсибилизаторов (ФС), используемых при осуществлении ФДТ, возможно воплощение принципов тераностики, подразумевающих использование одних и тех же агентов для диагностики и лечения. Следует отметить, что существующие в настоящее время клинические протоколы процедуры ФДТ не подразумевают использования ФВ для контроля накопления ФС перед процедурой, а также его фотовыгорания при облучении. Кроме того, существующие подходы ФВ не позволяют оценить глубину локализации ФС, хотя эта информация могла бы определить выбор режима облучения при проведении процедуры ФДТ, что позволило бы уточнить стратегию лечения, реализовывая принципы персонализированной медицины. Наличие у большинства ФС пиков поглощения в разных диапазонах видимого спектра дает дополнительную возможность выбора протокола ФДТ. В силу существенной дисперсии оптических свойств большинства биотканей и, как следствие, различия в глубине проникновения света различных длин волн, использование таких ФС позволяет не только варьировать глубину терапевтического воздействия при ФДТ за счёт выбора соответствующей длины волны фотовоздействия, но и проводить ФВ при возбуждении ФС в различных диапазонах длин волн, то есть для различных глубин зондирования.

Диссертационная работа А.В. Хилова посвящена исследованию формирования флуоресцентных сигналов от ФС в биотканях и разработке и апробации подхода к оценке глубины локализации ФС в биотканях на основе двухволнового флуоресцентного имиджинга. Основное внимание в диссертационной работе уделено анализу отношения флуоресцентных сигналов, соответствующих различным длинам волн возбуждения флуоресценции, и использованию этой величины для оценки глубины локализации ФС в биоткани.

В рамках диссертационной работы А.В. Хиловым впервые предложена аналитическая модель формирования флуоресцентного сигнала в системах двухволновой ФВ при возбуждении флуоресценции приповерхностного слоя с однородным распределением флуорофора, основанная на диффузионном приближении уравнения переноса излучения. Верификация модели была проведена путем сравнения с результатами численного моделирования методом Монте-Карло. На основании результатов расчетов с применением аналитической модели А.В. Хиловым предложен метод оценки глубины локализации флуорофора в биоткани при поверхностном нанесении на основе анализа отношения флуоресцентных сигналов, соответствующих различным длинам волн возбуждения, обеспечивающий точность на уровне 0,1 мм для глубин проникновения ФС в диапазоне от 0,1 до 2 мм. Дальнейшее численное моделирование для различных распределений ФС внутри биоткани показало возможность расширения подхода и на случай внутривенного введения ФС.

Для экспериментальной апробации предложенного метода оценки глубины локализации флуорофора А.В. Хиловым предложен новый подход к изготовлению многослойных агаровых фантомов, имитирующих оптические свойства биотканей до и после введения в них ФС в широком диапазоне длин волн. Помимо задачи апробации метода двухволновой ФВ, разработанные фантомы могут найти широкое применение и в других задачах разработки методов оптической биомедицинской визуализации и диагностики.

На следующем этапе апробации разработанного подхода осуществлялся флуоресцентный мониторинг накопления ФС при проведении процедур ФДТ в экспериментах на лабораторных животных, а затем – в клинических условиях. Полученные оценки согласуются с литературными

данными и подтверждаются морфологическими исследованиями. Дополнительно в рамках *in vivo* исследований показаны характерные различия в изменении отношения флуоресцентных сигналов, соответствующих длинам волн 405 нм и 660 нм, при различных режимах фотовоздействия, что позволяет оценить проведение процедуры ФДТ непосредственно после ее окончания.

В диссертационной работе А.В. Хилов опирается на достоверные физические модели и традиционные математические методы, применяемые для описания распространения света в биотканях. Полученные в диссертации аналитические результаты подтверждаются численными, модельными, и *in vivo* экспериментами.


Предложенный А.В. Хиловым подход к оценке глубины локализации флуорофора может быть использован для планирования ФДТ и оценки глубины фотовоздействия в процессе проведения процедуры. Он не ограничивается распределением ФС хлоринового ряда в коже, и может быть легко обобщен на другие флуоресцентные маркеры с широким спектром поглощения и биоткани с дисперсией коэффициента поглощения. Включение метода в протоколы ФДТ потенциально позволит существенно повысить эффективность процедуры и реализовать принципы персонализированной медицины, являющейся трендом последних лет.

При выполнении диссертационной работы А.В. Хиловым продемонстрированы владение теоретическим и численным физико-математическим аппаратом, умение организовать и провести научный эксперимент, навыки работы с литературой, обработки и интерпретации полученных результатов. Результаты диссертационной работы опубликованы в 10 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе в ведущих мировых журналах по биомедицинской оптике (Cancers, Biomedical Optics Express, Journal of Biomedical Optics и др.), неоднократно представлялись на ведущих всероссийских и международных конференциях, обсуждались на семинарах в ИПФ РАН. А.В. Хилов является квалифицированным ученым, ведущим активную исследовательскую деятельность и принимающим участие в ряде проектов, поддержанных Министерством образования и науки Российской Федерации, Российским научным фондом и Российским фондом фундаментальных исследований.

На основании вышеизложенного считаю, что представленная А.В. Хиловым диссертационная работа «Двухволновая флуоресцентная визуализация для задач фотодинамической терапии» соответствует выбранной специальности 1.3.4 – Радиофизика и удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК, а ее автор, А.В. Хилов, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Согласен на обработку персональных данных по диссертационной работе.

Научный руководитель:
кандидат физ.-мат. наук
старший научный сотрудник ИПФ РАН



(подпись)

М.Ю. Кириллин
(расшифровка подписи)
« 21 » ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН). Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, БОКС-120, ул. Ульянова, 46.

«Подпись сотрудника Кириллина М.Ю.
заверяю»

Ученый секретарь ИПФ РАН,
кандидат физ.-мат. наук



(подпись)

И.В. Корюкин
(расшифровка подписи)