



УТВЕРЖДАЮ

Проректор МГУ имени М.В. Ломоносова,

профессор д.ф.-м.н.

А.А. Федянин

«08» февраля 2023 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Хилова Александра Владимировича «Двухволновая флуоресцентная визуализация для задач фотодинамической терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4 – радиопизика

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа А.В. Хилова посвящена решению ряда задач, направленных на развитие количественных флуоресцентных методов визуализации применительно к мониторингу процедуры фотодинамической терапии (ФДТ). Флуоресцентные свойства фотосенсибилизаторов (ФС), применяющихся при проведении процедуры ФДТ, открывают возможности для воплощения тераностических принципов, т.е. проведения одновременно терапии и диагностического контроля.

Несмотря на ряд работ, показывающих эффективность оптических методов при осуществлении лечения методом ФДТ, современные клинические протоколы проведения процедуры не включают в себя применение подобных методов диагностики. Однако использование флуоресцентных методов диагностики потенциально позволило бы проводить оценку глубины накопления и распределения ФС перед процедурой ФДТ, что в свою очередь могло бы служить для уточнения и корректировки стратегии лечения.

Основное внимание в диссертационной работе уделено разработке метода оценки глубины локализации флуорофора в биоткани и его апробации в ряде численных, модельных и *in vivo* экспериментов. Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной.

#### Структура и содержание работы

Диссертационная работа А.В. Хилова состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка цитируемой литературы из 181 наименования.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, поставлены цели и задачи исследования, отмечена научная новизна работы и её практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также отмечен личный вклад автора.

Первая глава диссертации посвящена обзору современного состояния в области флуоресцентных методов визуализации, описано их применение для неинвазивной диагностики биотканей и непосредственно для задач ФДТ.

Вторая глава посвящена разработке метода оценки глубины локализации в биоткани. Предварительно построена теоретическая модель формирования регистрируемого системами флуоресцентной визуализации сигнала от распределённого в биоткани флуорофора. Продемонстрировано хорошее согласие разработанной модели и результатов численного моделирования методом Монте-Карло для флуоресцентного сигнала от ФС хлоринового ряда, равномерно распределённого в приповерхностном слое кожи толщиной до 2 мм. На основе модели предложен радиометрический подход к оценке глубины локализации флуорофора в биоткани, а именно анализ отношения флуоресцентных сигналов, соответствующих различным длинам волн возбуждения флуоресценции.

Показана возможность оценки толщины приповерхностного слоя кожи, содержащего ФС хлоринового ряда, в пределах до 2 мм и обсуждается влияние вариаций оптических свойств окружающей биоткани на точность оценки в рамках данного подхода. Также в рамках численного моделирования методом Монте-Карло показана возможность использования предложенного метода оценки глубины локализации при распределениях ФС, соответствующих его поверхностному или внутривенному введению в организм.

В третьей главе предложен подход к созданию флуоресцирующих многослойных фантомов биоткани, позволяющих имитировать биоткани, меченые флуоресцентным маркером. Особенность подхода заключается в использовании агарового порошка для создания полутвёрдых фантомов, а также липофундина и красной туши в качестве рассеивателя и поглотителя, что позволило с хорошей точностью воспроизвести спектры поглощения и рассеяния кожи человека. Этот результат стоит отметить особо, поскольку фантомы, имитирующие оптические свойства биотканей в широком спектральном диапазоне востребованы при разработке широкого круга методов оптической биомедицинской диагностики. На разработанных агаровых фантомах проведён модельный эксперимент по двухволновой флуоресцентной визуализации, по результатам которого в рамках предложенного во второй главе метода проведены оценки толщины приповерхностного флуоресцирующего слоя до 2 мм с погрешностью не более 30%.

В четвёртой главе приведен сравнительный анализ динамики отношения флуоресцентных сигналов, соответствующих различным длинам волн в спектре поглощения ФС хлоринового ряда, в ходе процедуры ФДТ с различными режимами воздействия. Показано, что, несмотря на качественно одинаковые динамики фотовыгорания ФС, отношение флуоресцентных сигналов по-разному меняется в ходе ФДТ с различными режимами воздействия. Полученные результаты позволили оценить характер фотовыгорания по глубине. Также в данной главе по результатам двухволновой флуоресцентной визуализации проведены оценки средней глубины проникновения ФС хлоринового ряда при его поверхностном нанесении. Полученные оценки согласуются с литературными данными о толщине эпидермиса рассмотренных локализаций.

В заключении сформулированы основные результаты диссертации.

#### **Научная значимость диссертации**

Диссертационная работа содержит всестороннее исследование поставленной проблемы: теоретическая модель подтверждается численными результатами, модельным экспериментом на разработанных фантомах биоткани и значительным количеством *in vivo* данных. Предложенный в диссертации метод оценки глубины локализации флуорофора в биоткани является достаточно общим и легко реализуемым, а его включение в протоколы проведения ФДТ позволит проводить оперативную оценку глубины накопления ФС для уточнения режима воздействия и, как следствие, повышения эффективности ФДТ. Предложенный подход к созданию флуоресцирующих фантомов биоткани может быть адаптирован для различных биотканей и применяться при проведении широкого спектра модельных экспериментов по флуоресцентной визуализации.

#### **Замечания к тексту диссертации**

При прочтении текста диссертации были сделаны следующие замечания:

1. При сравнении результатов применения предложенной автором аналитической модели формирования флуоресцентного сигнала с результатами численного моделирования методом Монте-Карло (рис. 2.3) необходимо явно указать условия нормировки, которые обеспечивают возможность прямого сравнения. В частности, на какую величину нормируются величины зарегистрированных сигналов и являются ли эквивалентными площади, по которым осуществляется интегрирование регистрируемого сигнала в аналитической модели и численном эксперименте.

2. Предложенный в работе метод оценки глубины локализации флуорофора исследован и апробирован лишь для фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и кожи, в то время как в выводах утверждается, что метод потенциально имеет гораздо более широкое применение и потенциально может быть использован для анализа распределения широкого круга флуоресцентных агентов в биологических тканях. Было бы логично более детально обсудить применимость предложенного подхода для других агентов, желательно, с указанием конкретных агентов и сред.
3. В тексте диссертации утверждается, что использование предложенного метода двухволновой флуоресцентной визуализации является потенциальным усовершенствованием протоколов ФДТ, однако описанию существующих протоколов в тексте диссертации уделено недостаточное внимание. Было бы логично расширить описание существующих протоколов ФДТ в тексте диссертации, в частности, уделив внимание применению методов оптической визуализации.

### Заключение

Отмеченные недостатки диссертации не снижают ни общего высокого уровня работы, ни её научно-практической значимости. Диссертация представляет собой законченный и правильно оформленный научный труд, содержащий ряд оригинальных и важных результатов. Выносимые на защиту положения достоверны и обоснованы. Все результаты, представленные в диссертации, получены автором либо при его непосредственном участии. Основные результаты опубликованы в 10 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, а также неоднократно обсуждались на международных и российских научных конференциях. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки Российской Федерации к кандидатским диссертациям. Автор диссертации, Хилев Александр Владимирович, заслуживает присуждения степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4 – радиофизика.

Диссертационная работа обсуждалась на семинаре кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Настоящий отзыв составлен с учётом состоявшегося обсуждения.

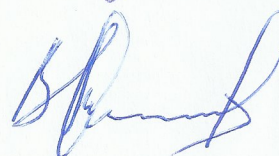
Отзыв составил Луговцов Андрей Егорович, к.ф.-м.н. по специальности 01.04.21 – лазерная физика, [anlug@physics.msu.ru](mailto:anlug@physics.msu.ru), +7-926-520-08-99.

Старший научный сотрудник  
физического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова, к.ф.-м.н.



Луговцов А.Е.

Заведующий кафедрой общей физики  
и волновых процессов физического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, д.ф.-м.н.



Макаров В.А.

Сведения о ведущей организации:  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»  
Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1.  
Телефон: 8(495)939-10-00,  
e-mail: [info@rector.msu.ru](mailto:info@rector.msu.ru)  
сайт: [www.msu.ru](http://www.msu.ru)