

## Отзыв официального оппонента Г.О. Мареева

на диссертационную работу Гениной Элины Алексеевны

«Управление оптическими свойствами биологических тканей», представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук

по специальности 03.01.02 – биофизика

**Актуальность** проблемы управления оптическими свойствами биологических тканей возникла в связи с бурным развитием современных оптических методов для клинической функциональной визуализации, диагностики и терапии рака и других заболеваний. Оптические методы исследования биологических объектов отличаются высокой информативностью, относительной простотой и безопасностью, а оптические терапевтические методы воздействия - достаточно высокой эффективностью, но при этом все они обладают существенным ограничением: сильное рассеяние излучения видимого и ближнего ИК спектральных диапазонов в биологических тканях и крови является причиной снижения контраста, пространственного разрешения и глубины зондирования, а фототермическое и фотодинамическое воздействие обладает, как правило, малой селективностью по отношению к окружающим здоровым тканям. Таким образом, значимость высокого разрешения оптических диагностических методик (например, оптической когерентной томографии) резко уменьшается незначительной глубиной исследования биологического объекта.

Диссертационная работа Э.А. Гениной посвящена установлению механизмов управления рассеивающими и поглощающими свойствами биологических тканей с помощью экзогенных препаратов и разработке на их основе методов управления данными свойствами; также автором предлагаются подходы для улучшения проницаемости биотканей для исследуемых препаратов. В частности, автором раскрываются механизмы оптического просветления ряда тканей под действием гиперосмотических иммерсионных агентов; впервые представлены результаты исследования взаимодействия патологически изменённой слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи человека *in vitro* и фотосенсибилизатора метиленового синего, взаимодействия кожи *in vitro* и фотосенсибилизаторов метиленового синего и индоцианинового зелёного, исследования влияния этанола на проницаемость эпидермиса для фотосенсибилизаторов метиленового синего и индоцианинового зелёного. В работе представлены результаты исследования повышения контраста изображений в оптической когерентной томографии печени при внутривенном введении



золотых наночастиц. Отдельным разделом проходят выполненные автором исследования методик фракционной оптотермической и лазерной микроабляции кожи для доставки лекарственных препаратов и разномасштабных частиц в кожу и мультимодальная методика усиления транспорта гиперосмотических иммерсионных агентов и наночастиц в коже *in vivo*. Таким образом, **научная новизна** работы не вызывает сомнений.

#### **Анализ содержания диссертации.**

Диссертация построена по традиционному типу изложения материала и состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованных источников (986 наименований) и пяти приложений. Общий объём, включая 251 страницу основного текста с 110 рисунками и 14 таблицами, список использованных источников на 77 страницах и приложения на 60 страницах, составляет 388 страниц.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы её цель и основные задачи, раскрывается научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены основные положения и результаты, выносимые на защиту, апробация работы и личный вклад автора.

В главе 1 описаны поглощающие и рассеивающие характеристики биологических тканей, изучаемых в данной работе, и методы управления ими на основе литературных данных. Обзорная часть содержит 742 ссылки и достаточно полно отражает современное состояние исследуемых проблем.

Глава 2 посвящена исследованию механизмов изменения рассеивающих свойств биоткани с помощью иммерсионного метода. Описываются многочисленные исследования автора *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. Полученные результаты позволили разделить процесс воздействия гиперосмотических растворов на биологические ткани на несколько этапов и проанализировать вклад каждого из них в итоговое оптическое просветление. Исследовались различные типы биологической ткани – склеры, твердая мозговая оболочка, кожа, мышечная ткань, кости, для которых автором были получены значения эффективности оптического просветления при использовании иммерсионных жидкостей.

Глава 3 посвящена исследованию возможности повышения контраста изображений сосудов и оптических неоднородностей в печени с помощью наночастиц в оптической когерентной томографии. Представлены убедительные данные о возможности получения



контрастных изображений сосудов печени и других ее ультраструктурных неоднородностей на глубине до 800 мкм при использовании наночастиц.

В главе 4 представлены результаты исследования взаимодействия фотосенсибилизаторов метиленового синего со слизистой оболочкой и индоцианинового зелёного с кожей в процессе их распространения при использовании водных растворов красителей, а также растворов индоцианинового зелёного в этиловом спирте, пропиленгликоле и глицерине. Автором получены значения эффективного коэффициента диффузии метиленового синего в патологически изменённой слизистой оболочке и индоцианинового зелёного в дерме.

Глава 5 демонстрирует возможности решения проблемы доставки фотосенсибилизаторов, иммерсионных агентов и наночастиц в кожу *in vivo* с помощью химических энхансеров и мультимодальных методов повышения проницаемости рогового слоя эпидермиса.

В главе 6 изложены результаты применения различных методик фракционной микроабляции кожи для улучшения доставки иммерсионных агентов, лекарственных препаратов и частиц.

В заключении автором анализируются основные результаты и выводы работы.

В приложениях автором даны описания методик фототерапии верхнечелюстного синусита и гингивита с использованием раствора метиленового синего и лазерного излучения красного спектрального диапазона, фототерапии и фототермолиза акне с использованием раствора индоцианинового зелёного и лазерного излучения инфракрасного спектрального диапазона, направленной доставки лекарственных препаратов в кожу с помощью фракционной оптотермической микроабляции эпидермиса и доставки биodeградируемых микроконтейнеров в глубокие слои кожи и создания там депо с помощью фракционной лазерной микроабляции.

Проведённые эксперименты и клинические испытания предложенных методик окрашивания биотканей индоцианиновым зелёным и последующего фотовоздействия убедительно доказывают, что полученные результаты могут быть использованы в клинической практике лечения воспалительных заболеваний слизистых оболочек околоносовых пазух и полости рта, кожного акне и других заболеваний.

Разработанная методика внедрения нано- и микрочастиц, а также микроконтейнеров, заполненных лекарственными препаратами, в кожу и создания в ней



депо, может способствовать развитию нового направления управляемого терапевтического воздействия микродозами лекарственных препаратов при лечении заболеваний, требующих курсового воздействия. **Высокая практическая значимость и применимость полученных результатов** работы неоспорима.

Содержание автореферата и представленных публикаций по теме диссертационной работы полностью отражает основные положения и результаты диссертации. Заключение и выводы соответствуют цели и задачам проводившихся исследований и не вызывают сомнений. В целом диссертация соответствует указанной специальности. Результаты работы хорошо апробированы на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в российских и международных научных журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК, международные реферативные базы данных и системы цитирования WoS и Scopus, и известны научной общественности.

О высочайшей востребованности результатов исследований свидетельствуют высокая цитируемость работ автора диссертации в целом (более 1200 цитат на июнь 2017 г. для основных публикаций), а также цитирование в ведущих научных журналах и монографиях.

Имеется ряд замечаний, касающихся использования медицинской терминологии в работе. На с. 37 и далее упоминается о «крупных сосудах» в твердой мозговой оболочке, при этом не указано наличие венозных синусов, являющихся одними из крупнейших венозных путей и образованных дубликатурой твердой мозговой оболочки. Очевидно, что здесь и далее в работе автором использованы участки мозговой оболочки, не содержащие венозных синусов. В диссертации довольно часто используются термины «гайморит», «гайморова пазуха», тогда как современное номенклатурное название пазухи – «верхнечелюстная пазуха», соответственно, ее воспаления – «верхнечелюстной синусит». С. 333 – упоминается о «стандартном оперативном лечении гайморита»; в настоящее время существует значительное число способов, как открытого радикального хирургического вмешательства, так и функциональных эндоскопических операций, какого-либо строго определенного стандарта среди них не существует, они используются по показаниям. Кроме этого, есть ряд замеченных опечаток в тексте, иногда в тексте использованы громоздкие словесные обороты и конструкции, на что указано автору работы. Указанные замечания носят частный характер, не являются принципиальными и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.



### Заключение

В диссертационном исследовании Э.А. Гениной содержатся новые фундаментальные знания об оптических свойствах биологических тканей и методиках управления ими, она является законченной научно-квалификационной работой, представляющей собой важное научное достижение. Актуальность темы исследований и новизна полученных результатов, высокий научный уровень работы, её высокая теоретическая и практическая значимость позволяет сделать заключение о том, что диссертационная работа Гениной Элины Алексеевны «Управление оптическими свойствами биологических тканей», представленная на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям п.9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 03.01.02 - биофизика.

### Официальный оппонент:

доцент кафедры оториноларингологии  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доцент, доктор медицинских наук

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

(845-2)-27-33-70, (845-2)-51-15-32

e-mail: dr-mareev@mail.ru



Г.О. Мареев

### Подпись д.м.н. Мареева Глеба Олеговича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

« 5 » 10 2017 г.



Т.Е. Липатова