

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу *Холіна Володимира Вікторовича* на тему *“Метод і оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин”*, яку подано на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – *Біологічні та медичні прилади і системи*

*Цей відгук підготовлено за матеріалами дисертації, яка містить вступ, чотири розділи, загальний висновок, список використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 185 сторінок, з яких основний зміст викладено на 134 сторінках друкованого тексту, дисертація містить 65 рисунків, 4 таблиці, 4 додатки. Список використаних джерел складається з 165 найменувань.*

### **Актуальність теми.**

Підвищення ефективності ФДТ можна досягти лише через цілеспрямований контроль кожного з цих компонентів, а в ідеалі – всієї цієї тріади в цілому, тому що внаслідок недостатньої доставки світла можуть залишатися життєздатні залишкові злоякісні клітини, які зумовлюють рецидив, а надлишкова потужність опромінення може призвести до занадто глибокого проникнення світла та пошкодження здорових тканин.

Крім джерела випромінювання важливим є спосіб застосування світла, оскільки різні протоколи опромінення з використанням одного й того ж джерела призводять до різних результатів ФДТ. Тому актуальними є подальші розробки новітніх джерел випромінювання та оптично-волоконних систем його доставки, а також удосконалених технологій дозиметрії, що надаватимуть можливості запровадження індивідуалізованих протоколів. Саме в цьому напрямку полягають перспективи розробки й втілення новітніх технологій для покращення ефективності ФДТ в цілому.

Утворення АФК призводить до виснаження наявного в тканині молекулярного кисню під час ФДТ в залежності від щільності потужності випромінювання. До того ж колапс судин внаслідок ФДТ зменшує оксигенацію пухлини. Зважаючи на обмежений радіус дії АФК і, особливо, синглетного кисню, накопичення та локалізація фотосенсибілізатора поряд з оксигенацією тканини мають критичний вплив на ефективність ФДТ. Тому контроль за локалізацією фотосенсибілізатора впродовж процедури може значно підвищити потенціал ФДТ.

Таким чином, найбільш актуальними для подальшого розвитку одного з найсучасніших і найперспективніших методів лікування онкологічних захворювань – фотодинамічної терапії є: розробка та втілення методів і засобів контролю лазерного опромінення *Locus morbi* в режимі реального часу, систем лазерного

випромінювання з використанням зворотного зв'язку по динаміці оксиметричних параметрів, а також накопичення та деградації фотосенсибілізатора в *Locus morbi*, а також розробка оптико-волоконних систем для лазерної медицини, здатних забезпечувати оптимальні режими опромінення та здійснювати моніторинг стану *Locus morbi*.

Тематика дисертації відповідає пріоритетним напрямкам розвитку науки в Україні. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень та Міністерства освіти і науки України за держбюджетними темами: «Створення інформаційних діагностичних технологій для оцінювання стану і визначення індексу здоров'я людини» (номер державної реєстрації 0108U000656); «Система автоматизованої багатофункціональної лазерної поляриметрії плівки плазми крові людини для діагностики патологічних змін молочних залоз» (номер державної реєстрації 0116U004709), «Аналіз теоретичних засад побудови інтелектуалізованої системи зображувальної поляриметрії біологічних тканин та її базових блоків» (номер державної реєстрації 0118U000207).

Актуальність теми підтверджується також і тим, що робота виконана відповідно до держбюджетних тем, які виконувались на кафедрі біомедичної інженерії Вінницького національного університету протягом тривалого часу, у яких здобувач брав участь.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у вирішенні актуального науково-технічного завдання – удосконалення методу ФДТ за рахунок ефективного використання лазерного випромінювання шляхом розробки оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

Отримано такі основні наукові результати:

1. Отримав подальший розвиток метод оптичної тканинної оксиметрії з реєстрацією спектроскопії дифузного відбиття біологічним середовищем *in vivo* видимого та ближнього інфрачервоного діапазону, який реалізується в межах неузгодженості осей випромінюючого та приймального волокна, що дозволяє при необхідності оптимізувати в досліджуваній патологічній зоні необхідну кількість прийомних оптичних волокон або змінювати процес фотодетектування.

2. Вперше розроблено математичну модель поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини при імпульсній дії стресора, і визначено граничні умови її адаптивної реакції, що стосовно ФДТ висвітлює залежність між щільністю потужності опромінення та спроможністю підтримувати адекватну оксигенацію тканини.

3. Вперше запропоновано математичну модель в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK програмного середовища MATLAB, що дозволило сформулювати технічні вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій при розробці оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин, а також експлуатаційних характеристик окремих його компонентів.

**Практична цінність одержаних результатів** полягає у комплексній прикладній спрямованості отриманих результатів, що використовуються для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла з подальшою оксиметрично-корегованою фотодинамічною терапією пухлин.

1. Розроблено алгоритм проведення стресорної проби для попереднього визначення енергетичних параметрів лазерного опромінення при ФДТ на основі оксиметричних критеріїв відгуку на ініціацію фотоокислювальних процесів.

2. Розроблено оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

3. Удосконалено методику проведення ФДТ за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла.

4. Результати дисертаційної роботи рекомендовані до впровадження в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» та впроваджено у ПП «Фотоніка Плюс», а саме оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин та алгоритм роботи, що підтвердило раціональність поєднання терапевтичної та діагностичної частин у межах одного приладу.

Окремі теоретичні результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі біомедичної інженерії ВНТУ в межах спеціальності «Біомедична інженерія» під час викладання таких дисциплін, як: «Нанотехнології в біології та медицині», «Біомедичні прилади, апарати і комплекси. Діагностична техніка», Впровадження підтверджуються відповідними актами.

**Повнота викладення наукових положень, висновків та рекомендацій в опублікованих працях**

Основні наукові положення та практичні результати дисертаційного дослідження відображені в 25 опублікованих працях, у тому числі: 6-ти, що входять

до переліку фахових видань ДАК України; 5-ти у зарубіжних виданнях, що входять у наукометричну базу дану Scopus; 13-ти матеріалах у збірниках наукових праць і тезисах доповідей на конференціях різних рівнів; отриманий 1 патент України на корисну модель.

Обсяг друкованих робіт та їх кількість і науковий рівень відповідають вимогам МОН України щодо публікації основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук. Зміст дисертаційної роботи відповідає її назві. Зміст автореферату є ідентичним до змісту дисертації, достатньо повно відображає основні положення дослідження і не містить інформації, яка не відображена в самій роботі.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Наукові положення, висновки і рекомендації дисертації є достовірними та достатньо обґрунтованими. Підтверджується правильною постановкою задачі, коректним використанням програмного апарату для оброблення оптичних сигналів, збігом результатів, отриманих аналітичними методами, з результатами експериментальних досліджень, зокрема із використанням комп'ютерного моделювання.

**Оцінка змісту дисертації.** Дисертація складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку посилань, 6 додатків. Робота викладена на 150 сторінках, ілюстрована 12 таблицями та 41 рисунком. Перелік посилань містить 168 найменувань. Обсяг роботи з додатками – 165 сторінок.

**У Вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовані мета і завдання дослідження, викладені наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, наведені дані про особистий внесок здобувача, публікації та апробацію наукових результатів.

**У першому розділі** здобувачем систематизовані ключові аспекти проведення ФДТ, проаналізовано взаємозв'язок основних факторів ФДТ та можливості їх взаємної кореляції. Проведено аналіз технічних засобів для проведення ФДТ. Наведені особливості проведення неінвазивної медичної спектрофотометрії в рамках фотодинамічного процесу.

Зокрема, під час літературного пошуку та аналітичного огляду, які розкривають проблематику порушуваних у дисертації задач, встановлено, що набутий десятиріччями досвід застосування ФДТ свідчить про високу гетерогенність реакції пухлин на ФДТ, проте в клініці як і раніше, застосовуються протоколи ФДТ, створені виключно емпіричним шляхом. Таким чином, є гостра

необхідність у вдосконаленні методів проведення ФДТ та створенні відповідних апаратних комплексів, здатних в реальному часі реєструвати ефективність проведення ФДТ за рахунок моніторингу її ключових параметрів, і по можливості автоматично коригувати схему проведення процедури, сприяючи створенню індивідуалізованого підходу в лікуванні новоутворень.

*У другому розділі* розроблено математичну модель поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини за рахунок вазомоторної регуляції при імпульсній дії стресора та проведене комп'ютерне моделювання отриманої математичної моделі з використанням пакету SIMULINK програмного середовища MATLAB. Проведено комп'ютерне моделювання поведінки адаптивної біологічної системи, що описана викладеною вище математичною моделлю, було проведено з використанням пакету SIMULINK програмного середовища MATLAB. Для врахування запізнення процесу віддачі кисню гемоглобіном по відношенню до дії лазерного імпульсу, що ініціює фотодинамічну реакцію, додатково введена ще одна аперіодична ланка.

Реалізація математичної моделі в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK дозволила сформулювати технічні вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій апаратного комплексу для фотодинамічної терапії, а також задати експлуатаційні характеристики окремих його компонентів.

*У третьому розділі* розроблено алгоритм реалізації додаткового прогностичного навантаження (стресорної проби) в процесі фотодинамічного впливу.

Удосконалено методику проведення ФДТ пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла. При цьому стресорна проба проводиться при досягненні максимального рівня накопичення фотосенсибілізатора в патологічній зоні, контроль кінетики якого здійснюється за допомогою моніторингу інтенсивності флуоресценції ФС в часі при опроміненні патологічної зони оптичним випромінюванням з довжинами хвиль, які відповідають короткохвильовим пікам поглинання ФС. Розроблено оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії (ФТД) пухлин та рекомендації щодо виконання окремих каскадів.

При цьому оптико-електронний прилад забезпечує оптичний контроль на всіх етапах ФДТ наступних процесів і показників: кінетики накопичення і поточного рівня ФС в пухлинній зоні, а також контрасту накопичення зі здоровими тканинами, ступеня оксигенації тканин в пухлинній зоні, впливу на пухлину оптичним

випромінюванням з довжиною хвилі, яка відповідає довгохвильового піку поглинання застосовуваного ФС, з тимчасовими і енергетичними параметрами, що враховують показники оптичного контролю з подальшою оксиметрично-корегованою фотодинамічною терапією пухлин.

*У четвертому розділі* представлено експериментальні дослідження. В рамках експериментів вирішувалися найрізноманітніші (як принципіві, так і тактичні) завдання, які були об'єднані спільною метою - вдосконаленням методу проведення ФДТ пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла.

Було експериментально підтверджено, що оптична тканинна оксиметрія біологічних тканин методом спектроскопії дифузного відбиття дозволяє простежити динаміку зміни параметрів мікроциркуляторного русла в процесі проведення холодкових навантажувальних проб.

#### **Відповідність дисертаційної роботи вимогам ДАК України**

Матеріал дисертації наданий досить логічно і обґрунтовано. Кожен з чотирьох розділів має свою специфіку, котра у сукупності свідчить про цілісність та завершеність дисертаційної роботи.

Таким чином, представлена дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яка написана науковою мовою. Зміст дисертації, структура, послідовність та повнота розв'язаних задач цілком відповідають темі роботи.

#### ***Недоліки та зауваження до роботи:***

1. Не зрозуміло, чи робить автор припущення щодо можливості використання розроблених у роботі програмних і апаратних засобів ФДТ для різноманітних ФС, чи має специфіку використання певного ФС. Не зрозуміло наскільки отримані результати можна поширити на роботу з іншими ФС.
2. В роботі не зовсім чітко вказано, за якими показниками визначається чутливість системи та яким чином обрана нижня межа виявлення пухлинної тканини порівняно із здоровою, адже здорова тканина також частково накопичує ФС?
3. В дисертації наведено схему експериментальної установки (1 - лазер для активації ФДВ в пухлинній зоні (660 нм), 2 - лазер для проведення зондуючого опромінення (635 нм), 3 - ПЗС-спектрометр, 4,5,6 - оптичні волокна, 7 - зона впливу). Які критерії та характеристики були використані під час вибору фільтрів для даної системи? На чому ґрунтувався вибір потужності та довжини

хвиль лазера для активації ФДВ в пухлинній зоні та для проведення зондуючого опромінення.

4. В роботі для відображення процесів і управління режимами роботи реалізований блок управління на базі сенсорного дисплею RVT70AQFFWR00 фірми RIVER D1 і драйвера, який реалізований з використанням мікросхеми ATMEGA 1284P. Чому вибрана саме ця елементна база.
5. В роботі проведено динамічний моніторинг концентрації ФС в пухлині та нормальних тканинах дає можливість індивідуалізованого визначення в режимі реального часу максимального накопичення ФС у тканині-мішені, а також контрасту його флюоресценції відносно здорових тканин, але питання, чи до яких типів ФС
6. Було б доцільно навести чому була обрана в ролі експериментальної моделі карцинома Льюїса і яким чином було досліджено її метастазування.
7. В роботі перший розділ дещо переобтяжений класичною медичною інформацією, а також в ДР і у авторефераті наявні окремі друкарські помилки.

Вважаю, що вказані недоліки та зауваження не впливають суттєво на новизну та практичну значущість отриманих результатів, загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та її значення для біомедичної інженерії.

### **Висновки щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота роботи *Холіна Володимира Вікторовича на тему “Метод і оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин”*, є завершеною науковою працею, виконаною особисто здобувачем. У дисертації отримано нові науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальну науково-технічну проблему, а саме удосконаленню методу ФДТ за рахунок ефективного використання лазерного випромінювання шляхом розробки оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин. що має важливе значення для біомедичної інженерії.

За темою і змістом дисертація відповідає паспорту спеціальності 05.11.17 – *Біологічні та медичні прилади і системи*. Матеріал дисертації викладено логічно, чітко і зрозуміло. Висновки до розділів і до дисертації загалом відображають суть виконаних досліджень. Публікації автора в фахових наукових виданнях достатньо повно висвітлюють наукові положення і результати дисертації. В цілому,

