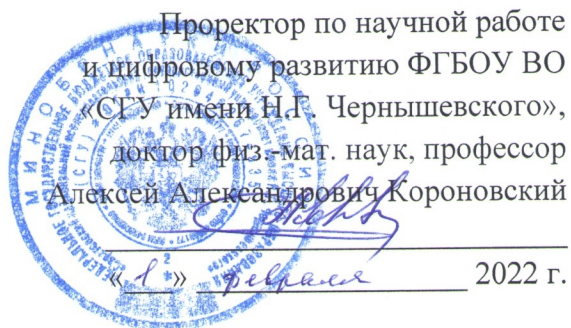


УТВЕРЖДАЮ:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
по диссертации Генина Вадима Дмитриевича
«Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах
плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей» на соискание ученой
степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. - Биофизика,
выполненной на кафедре оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО
«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

Тема диссертационной работы утверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» от 26.12.2017 г. № 242 – Д, переутверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» от 16.12.2021 г. №192-Д.

Генин Вадим Дмитриевич в 2016 году окончил ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению подготовки 03.04.02 Физика с присвоением квалификации «Магистр».

В период подготовки диссертации с 01.10.2017 г. (приказ о зачислении №460-П от 25.08.2017 г.) по настоящее время соискатель является аспирантом ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению подготовки 03.06.01 Физика и астрономия, направленность «Биофизика».

Справка об обучении № 72-2021 выдана 29.06.2021 г. ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель — Башкатов Алексей Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» утвержден приказом ректора СГУ от 26.12.2017, № 242 – Д. В связи со смертью А.Н. Башкатова назначенный научным руководителем Тучин Валерий Викторович, член корреспондент РАН, заслуженный деятель науки, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», утвержденный приказом ректора СГУ от 16.12.2021, №192-Д, представил положительный отзыв о диссертации и соискателе.

Научную экспертизу диссертация проходила на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации.

На заседании присутствовали:

1. Тучин Валерий Викторович, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой оптики и биофотоники СГУ.
2. Березин Кирилл Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
3. Генина Элина Алексеевна, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
4. Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
5. Симоненко Георгий Валентинович, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
6. Синичкин Юрий Петрович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
7. Правдин Александр Борисович, кандидат химических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
8. Тучина Дарья Кирилловна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
9. Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
10. Дьяченко Полина Александровна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
11. Бучарская Алла Борисовна, доктор биологических наук, руководитель Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ им. В.И. Разумовского.
12. Лазарева Екатерина Николаевна, старший преподаватель кафедры оптики и биофотоники СГУ.

Рецензенты диссертации:

Березин Кирилл Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» предоставил положительный отзыв.

Симоненко Георгий Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» предоставил положительный отзыв.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертация Генина Вадима Дмитриевича посвящена разработке научных основ метода лазерной плазмонно-резонансной фототермической терапии (ПФТТ) модельных опухолей в комбинации с иммерсионным оптическим просветлением кожи.

Научная новизна исследования

В работе впервые выполнена оценка оптических параметров различных слоёв модельной перевитой опухоли альвеолярного рака печени – холангиокарциномы. Впервые измерены оптические параметры слоёв опухолевой ткани, кожи и подкожной соединительной ткани после применения различных способов введения и доз золотых

наностержней и проведения ПФТТ. Впервые проведено комплексное исследование изменения оптических, геометрических и весовых характеристик образцов кожи *ex vivo*, в результате которого выявлены механизмы диффузии и выполнена оценка эффективности оптического просветления кожи под действием растворов глицерина с концентрацией 20-100%. Предложена методика ПФТТ с использованием золотых наностержней и лазерного излучения (808 нм) в комбинации с иммерсионным оптическим просветлением кожи раствором глицерина (70%).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы обусловлена важностью полученных результатов для уточнения существующих и развития новых моделей распространения лазерного излучения и тепла при проведении ПФТТ. Полученные результаты имеют практическую значимость, поскольку способствуют развитию направления в медицине, связанного с повышением эффективности и безопасности лечения онкологических заболеваний.

Уточнение механизмов оптического просветления с помощью растворов глицерина различных концентраций способствует развитию метода оптического просветления кожи *in vivo*, которое может быть востребовано при выборе эффективных и безопасных иммерсионных агентов для использования их как в диагностических, так и терапевтических приложениях современной медицины, в частности, ПФТТ.

Научные и практические результаты работы используются в учебном процессе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Апробация работы:

Работы, изложенные в диссертации, осуществлялись в соответствии с программами научно-исследовательских работ, поддерживаемых грантами: РФФИ №№ 18-52-16025 НЦНИЛ_а, 19-32-90224 Аспиранты, 20-52-56005 Иран_т, Фонда содействия инновациям УМНИК-19 (г) / Хелснет-НТИ – 2019 № 15929ГУ/2020 от 07.23.2020 (код 0059878, заявка У-65096), Правительства Российской Федерации № 220 от 09 апреля 2010 года (Соглашение № 075-15-2021-615 от 04 июня 2021 года).

Основные результаты и положения диссертации были представлены, доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях:

1. International Annual Conference «Saratov Fall Meeting», Saratov, Russia, 2013-2021;
2. XXXII Международная научная конференция «Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-32», Саратовская школа молодых ученых – Конкурс УМНИК Саратовской области, Саратов, Россия, 20-22 ноября 2019;
3. Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies (FLAMN-19), International Symposium, St. Petersburg, Russia, June 30 - July 4, 2019;
4. 3rd School on Advanced Fluorescence Imaging Methods, ADFLIM, Saratov, Russia, September 24-28, 2018;
5. SPIE-OSA European Conference on Biomedical Optics, 21-25 June, Munich, Germany, 2015;
6. V International Symposium: Topical Problems of Biophotonics 2015, 20-24 July, Nizhny Novgorod, Russia, 2015;
7. 5th International Scientific Conference «New Operational Technologies», Tomsk, Russia, September 29-30, 2015;

8. Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике, 2014, 2015, 2017-2021;
9. IX Съезд Российского фотобиологического общества. Всероссийская конференция «Современные проблемы фотобиологии», пос. Шепси, Россия, 12-19 сентября 2021;
10. Пятая всероссийская научная школа-семинар «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами», Саратов, Россия, 16-17 мая 2018;
11. Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Практическая биофизика - 2015», Саратов, Россия, 20-21 ноября 2015;
12. Ежегодная всероссийская Школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2014», Саратов, Россия, 5-7 ноября 2014.

Личный вклад

В рамках выполнения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведенных исследований: от реализации поставленных научным руководителем задач до обсуждения результатов и написания статей.

Автор лично принимал участие в проведении экспериментов по облучению опухолей *in vivo* и оптическому просветлению *ex vivo*; измерении оптических, геометрических и весовых параметров образцов; аналитической и статистической обработке полученных результатов; интерпретации результатов исследования; изложении полученных фактических данных в материалах диссертационной работы, статьях и главе монографии; подготовке докладов на научно-практических конференциях.

Достоверность результатов исследования в диссертационном исследовании, сделанных выводов, обсуждений и заключения подтверждается использованием современного научно-исследовательского оборудования и применением апробированных методик расчёта и моделирования, объёмом использованного в работе материала: 67 белых лабораторных крыс, 1 штамм перевиваемых опухолей в экспериментах *in vivo*, 200 образцов кожи белых лабораторных крыс в экспериментах *ex vivo* и применением традиционных статистических методов обработки результатов; воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их соответствием результатам, полученным другими авторами; опубликованием результатов в рецензируемых российских и международных научных журналах.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертация Генина Вадима Дмитриевича «Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей», посвященная разработке методики лазерной плазмонно-резонансной терапии модельных опухолей, соответствует научной специальности 1.5.2. - Биофизика.

Полнота изложения материалов диссертации в научных работах, опубликованных соискателем. Основные положения диссертационного исследования достаточно полно отражены в 15 работах, в том числе 10 публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК, и зарубежных изданиях, индексируемых *Scopus* и *Web of Science*. Опубликована глава в монографии издательства *CRC Press*.

Статьи в журналах и сборниках трудов ВАК, *Scopus* и *Web of Science*:

1. Bucharskaya A., Khlebtsov N., Khlebtsov B., Maslyakova G., Navolokin N., **Genin V.**, Genina E., Tuchin V. Photothermal and photodynamic therapy of tumors with plasmonic nanoparticles: challenges and prospects // *Materials*, - Vol. 15. – No. 4. – P. 1606. – 2022. (Scopus, WoS)
2. **Genin V.D.**, Genina E.A., Tuchin V.V., Bashkatov A.N. Glycerol effects on optical, weight and geometrical properties of skin tissue // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. - Vol. 14. - No. 5. – P. 2142006. – 2021. (Scopus, WoS)
3. Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б., Терентюк Г.С., Наволокин Н.А., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г., **Генин В.Д.**, Башкатов А.Н., Генина Э.А., Тучин В.В. К вопросу об эффективности плазмонной фототермической терапии экспериментальных опухолей // *Оптика и спектроскопия*. - Т. 128. - № 6. - С. 846-851, 2020. (БАК, Scopus, WoS)
4. **Genin V.D.**, Genina E.A., Bucharskaya A.B., Chekhonatskaya M.L., Terentyuk G., Tuchina D.K., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V., Bashkatov A.N. Study of Tumour and Surrounding Tissue Heating with Near-Infrared Radiation after the Injection of Gold Nanoparticles into the Tissue // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. - Vol. 4. – No. 1. – P. 010505. – 2018.
5. Bashkatov A.N., Berezin K.V., Dvoretzkiy K.N., Chernavina M.L., Genina E.A., Genin V.D., Kochubey V.I., Lazareva E.N., Pravdin A.B., Shvachkina M.E., Timoshina P.A., Tuchina D.K., Yakovlev D.D., Yakovlev D.A., Yanina I.Yu., Zhernovaya O.S., Tuchin V.V. Measurement of tissue optical properties in the context of tissue optical clearing // *Journal of Biomedical Optics*. - Vol. 23. – No. 9. – P. 091416. – 2018. (Scopus, WoS)
6. **Genin V.D.**, Bucharskaya A.B., Genina E.A., Terentyuk G.S., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V., Bashkatov A.N. Optical properties of model cholangiocarcinoma tissues in the spectral range of 350-2250 nm in laser photothermolysis treatment // *Proc. SPIE*. - Vol. 11845. – P. 118450Z. – 2021. (Scopus, WoS)
7. Bucharskaya A., Maslyakova G., Chekhonatskaya M., Pakhomy S., Mudrak D., Navolokin N., Terentyuk G., Borisova E., Mantareva V., Angelov I., Khlebtsov B., Khlebtsov N., **Genin V.**, Bashkatov A., Genina E., Tuchin V. The assessment of tumor vascularization degree for predicting the effectiveness of plasmonic photothermal and photodynamic therapy // *Proc. SPIE*. - Vol. 11845. – P. 1184508. – 2021. (Scopus, WoS)
8. Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B., Terentyuk G.S., Navolokin N.A., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., **Genin V.D.**, Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V. The evaluation of tumor vascularization as a prognostic factor of plasmonic photothermal therapy efficiency // 2020 International Conference Laser Optics (ICLO), St. Petersburg, Russia, 2020, p. 1. (Scopus)
9. **Genin V.D.**, Rakotomanga P., Zaytsev S.M., Genina E.A., Lazareva E.N., Khairallah G., Amouroux M., Soussen C., Chen H., Feng W., Zhu D., Bashkatov A.N., Blondel W., Tuchin V.V. Research and development of effective optical technologies for diagnostics in dermatology // *Proc. SPIE*. - Vol. 11065. - P. 1106505. – 2019. (Scopus, WoS)
10. **Genin V.D.**, Genina E.A., Bucharskaya A.B., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G., Terentyuk G.S., Bashkatov A.N. Investigation of change of tumor optical properties after laser-induced plasmon-resonant photothermal treatment of transplanted tumors in rats // *Proc. SPIE*. - Vol. 10716. - P. 107160Z. – 2018. (Scopus, WoS)

Статьи в журналах и сборниках РИНЦ

1. **Genin V.D.**, Teslina N.V., Tuchina D.K., Genina E.A., Tuchin V.V., Bashkatov A.N. *Ex vivo study of the skin geometrical parameters kinetics at the optical clearing by glycerol solutions* // Представляем научные достижения миру. Естественные науки. Материалы IX научной конференции молодых ученых (Саратов, 10-11 апреля 2018 г.). – Саратов: Издательство «Саратовский источник», С. 37-41, 2018.
2. **Генин В.Д.**, Башкатов А.Н., Генина Э.А., Бучарская А.Б., Тучина Д.К., Хлебцов Н.Г., Тучин В.В.. Исследование кинетики нагрева опухолей и окружающих тканей излучением ближнего ИК спектрального диапазона при введении в ткань золотых наночастиц // XV Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике: сборник трудов конференции, (Самара, 14–18 ноября 2017 г.). – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, С. 85-91, 2017.
3. **Генин В.Д.**, Генина Э.А., Бучарская А.Б., Тучина Д.К., Хлебцов Н.Г., Тучин В.В., Башкатов А.Н. Анализ кинетики нагрева раковых опухолей крыс излучением ближнего ИК спектрального диапазона при внутривенном введении золотых наностержней // Проблемы оптической физики и биофотоники SFM- 2017. Материалы 5-го Международного симпозиума и 21-ой Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2017. (Под редакцией Г. В. Симоненко, В. В. Тучина). Саратов, Изд-во "Новый ветер", С. 39-43, 2017.
4. **Genin V.D.**, Tuchina D.K., Sadeq A.J., Genina E.A., Tuchin V.V., Bashkatov A.N. *Ex vivo investigation of glycerol diffusion in skin tissue* // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. - Vol. 2. – No. 1. - P. 010303. - 2016.
5. **Генин В.Д.**, Тучина Д.К., Генина Э.А., Башкатов А.Н. Исследование диффузии глицерина в тканях кожи *ex vivo* // XIII Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике: сборник конкурсных докладов (Самара, 11–14 ноября 2015 г.). Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, С. 451-457, 2015.

Глава в монографии:

1. Genina E., **Genin V.D.**, Zhu J., Bashkatov A., Zhu D., Tuchin V. Traditional and innovative optical clearing agents / Chapter 3 in Handbook of Tissue Optical Clearing. New Prospects in Optical Imaging. Edited by V. Tuchin, D. Zhu, and E. A. Genina. Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group LLC, 2022, pp. 67-91.

Общая оценка диссертации

Диссертационная работа Генина Вадима Дмитриевича «Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи медицинской биофизики, заключающейся в разработке методики лазерной плазмонно-резонансной фототермической терапии (ПФТТ) модельных опухолей с использованием оптического просветления кожи. Исследована температурная зависимость ПФТТ от дозировки и способа введения в модельные опухоли суспензии золотых наностержней. Получены значения оптических параметров слоёв модельной опухоли в интактном состоянии и при различной температуре нагрева под

действием ИК лазерного излучения при проведении ПФТТ в спектральном диапазоне от 350 до 2200 нм. Исследованы механизмы оптического просветления кожи с помощью растворов глицерина различных концентраций в диапазоне 20-100%. Исследован процесс оптического просветления кожи под действием 70% водного раствора глицерина с добавлением 10% ДМСО для увеличения проницаемости эпидермиса в процессе нагрева низкоинтенсивным ИК лазерным излучением до ~41°C. Исследованы изменения оптических параметров верхней и нижней частей модельной опухоли, кожи и подкожной соединительной ткани, расположенных над опухолью, вызванные повышением температуры при проведении процедуры ПФТТ с предварительным оптическим просветлением кожи, в спектральном диапазоне от 350 до 2200 нм.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов исследований. Основные положения и результаты диссертации опубликованы в научных статьях и материалах конференций.

Диссертация Генина Вадима Дмитриевича «Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. - Биофизика, как удовлетворяющая критериям, установленным пп. 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», для кандидатских диссертаций.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации. На заседании присутствовало 12 человек, из них 7 докторов наук и 4 кандидата наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» - 12 человек; «против» - нет; «воздержались» - нет (протокол №2/22 от 28 января 2022 г.).

Председатель заседания

доктор физико-математических наук,
профессор кафедры оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»



Кочубей Вячеслав Иванович

