

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский
университет ИТМО»
д.т.н., профессор
В.О. Никифоров



2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Генина Вадима Дмитриевича**
**«Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах
плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей»**, представленную на
соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности
1.5.2. - Биофизика

Диссертационная работа Генина Вадима Дмитриевича посвящена развитию метода лазерной плазмонно-резонансной фототермической терапии (ПФТТ) опухолей с применением техники иммерсионного оптического просветления биологических тканей.

Актуальность работы определяется высокой востребованностью и перспективностью методов лечения онкологических заболеваний, основанных на использовании современных нанотехнологий. К таким методам относится метод лазерной плазмонно-резонансной фототермической терапии (ПФТТ) опухолей, подразумевающий сенсбилизацию опухоли золотыми наностержнями (ЗНС). Для снижения вероятности повреждения здоровых тканей при фототермическом воздействии над поверхностью опухоли во время ПФТТ возможно использование техники иммерсионного оптического просветления биотканей, заключающейся в выравнивании показателей преломления компонентов ткани путем частичного замещения внутритканевой жидкости биосовместимым оптическим просветляющим агентом.

Целью работы является разработка биофизических основ метода лазерной плазмонно-резонансной фототермической терапии модельных опухолей в комбинации с иммерсионным оптическим просветлением кожи.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формируется цель, ставятся задачи, излагается научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

Первая глава представляет собой обзор научной литературы по изучаемой проблеме. Описываются история развития метода гипертермии опухолей, его слабые стороны (токсичность, низкая селективность), современные методы повышения его эффективности (применение лазерных технологий, плазмонно-резонансных наночастиц, техники оптического просветления биотканей), а также данные об оптических параметрах

биотканей (печени, кожи), их зависимости от теплового воздействия и методике их оценки.

Вторая глава посвящена исследованиям влияния дозы, способа введения ЗНС в опухоль и степени васкуляризации опухоли на температуру нагрева биотканей и их оптические параметры. Анализ экспериментальных данных и параметров аппроксимации показывает, что температура, необходимая для поражения раковых клеток, достигается при двукратном и трехкратном введении дозы суспензии с 400 мкг ЗНС. Анализ изменения оптических свойств слоев опухолей при различной температуре нагрева поверхности при ПФТТ показал, что в области локализации ЗНС наблюдалось увеличение поглощения света тканями опухоли в спектральной области, соответствующей области максимума оптической плотности суспензии ЗНС (~800 нм).

Третья глава посвящена влиянию иммерсионного оптического просветления на ткани кожи. Из временных зависимостей коллимированного пропускания кожи крысы *ex vivo* под действием водных растворов глицерина следует, что эффект согласования показателей преломления, вызванный проникновением глицерина во внутритканевую жидкость и одновременным осмотическим обезвоживанием кожи, влечет увеличение коллимированного пропускания образцов. Наблюдаемые в течение часа эффекты позволили разделить механизмы взаимодействия исследуемых образцов кожи крысы и растворов глицерина на четыре группы: преимущественная иммерсия (20-40%), переход от преимущественной иммерсии к преимущественной дегидратации (50-60%), преимущественная дегидратация (70-90%) и дегидратация (100%). Также исследования продемонстрировали, что наибольшая эффективность оптического просветления принадлежит 60-70% растворам глицерина, в то время как при повышении и понижении концентрации эффективность просветления значительно снижается.

Четвертая глава посвящена разработке методики оптического просветления биотканей при фототермической терапии опухолей. Отмечено снижение термического повреждения кожи в результате проведения ПФТТ при предварительном оптическом просветлении с использованием иммерсионного агента и низкоинтенсивного лазерного облучения.

В заключении перечислены основные результаты диссертационной работы.

Научная новизна диссертации состоит в следующем:

1. В работе впервые выполнена оценка оптических параметров различных слоев модельной перевитой опухоли альвеолярного рака печени – холангиокарциномы.
2. Впервые измерены оптические параметры слоев опухолевой ткани, кожи и подкожной соединительной ткани после применения различных способов введения и доз ЗНС и проведения ПФТТ.
3. 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%.
4. Предложена методика ПФТТ с использованием ЗНС и лазерного излучения (808 нм) в комбинации с иммерсионным оптическим просветлением кожи раствором глицерина.

Научные результаты и положения, выносимые на защиту, обоснованы и в достаточной степени защищены.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы

Теоретическая значимость работы обусловлена важностью полученных В.Д. Гениным 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.

Личный вклад автора

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.

Автореферат диссертации В.Д. Генина полностью соответствует содержанию диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Выводы, представленные в автореферате, полностью соответствуют выводам, приведенным в диссертации.

Публикации по теме диссертации представлены 16 научными работами, в том числе 11 работами в изданиях, рекомендованных ВАК, и зарубежных изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science. Также опубликована глава в зарубежной монографии издательства CRC Press. Результаты работы докладывались на международных и всероссийских конференциях.

Замечания по содержанию диссертации

1. В работе (см. стр. 42 диссертации) использованы ЗНС длиной 41 ± 8 нм и диаметром 10 ± 2 нм (см. стр.42). Следует пояснить мотивацию выбора ЗНС именно этих размеров.
2. В тексте диссертации написано (см. стр. 43), что «...для исследования были приготовлены суспензии ЗНС с концентрациями 800 и 400 мкг/мл, что соответствует оптической плотности 40 и 20 соответственно на длине волны 810 нм...». Следует пояснить почему важны именно эти значения оптической плотности и что будет если оптическая плотность суспензии будет увеличена или уменьшена относительно исследованных значений.
3. В тексте диссертации написано (см. стр. 43), что «...для облучения опухоли использовали диодный лазер LS-2-N-808-10000 (Laser Systems Ltd., Россия) с длиной волны излучения 808 нм. Облучение проводили в течение 15 мин при мощности 2 Вт. Плотность мощности составляла около 2.3 Вт/см^2 ...». Следует пояснить почему важны именно эти значения лазерных параметры и что произойдет если они будут увеличены или уменьшены относительно исследованных значений. Например, что произойдет если для облучения использовать лазер с длиной волны 808 нм, а облучение проводить в течение 30 мин при мощности 1 Вт.

4. В таблице 2.3 (см. стр. 53 диссертации) приводится описание групп животных, участвовавших в экспериментах. Следует пояснить почему в качестве контроля выбрана группа для которой проводилось внутриопухолевое однократное введение ЗНС за 3 часа до измерений и достигалась полная доза ЗНС равная 1200 мкг, хотя в дальнейшем для экспериментальной партии доза могла изменяться от 400 до 1200 мкг, введение могло быть однократным, двухкратным и трехкратным, а само введение проводится за 72, 48 и 24 часа до облучения, но не за 3 часа до измерения. Также следует уточнить через какое время после облучения проводились измерения в экспериментальной партии.
5. В тексте диссертации написано (см. стр. 93), что «...различия между зависимостями температуры нагрева от времени при ПФТТ с предварительным воздействием просветления и без него незначительны и могут быть связаны с различным локальным содержанием наночастиц в области облучения...». Следует пояснить, что имел в виду автор под «различным локальным содержанием наночастиц в области облучения» и как можно оценить (измерить) это содержание.

Заключение

Актуальность темы исследований, новизна полученных результатов, высокий научный уровень работы, её теоретическая и практическая значимость позволяют сделать заключение о том, что диссертационная работа Генина Вадима Дмитриевича «Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей» отвечает всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Отзыв обсуждён и единогласно утверждён на семинаре лаборатории Лазерных биомедицинских технологий и систем факультета нанoeлектроники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Сведения о составителе отзыва:

Беликов Андрей Вячеславович, доктор физико-математических наук, профессор, ординарный профессор, главный научный сотрудник факультета нанoeлектроники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Электронная почта: av.belikov@itmo.ru

Тел.: +7 (812) 5954124

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49, литер А.


Официальный сайт: <https://itmo.ru/>

Электронная почта: od@itmo.ru

Тел.: +7 (812) 480-00-00

Отзыв составил:

Ординарный профессор, главный научный сотрудник
факультета наноэлектроники
ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский университет ИТМО»,
д.ф.-м.н., профессор


Беликов А.В.

Подпись А.В. Беликова заверяю



Подпись *Успенская О.В.* «10» 05 2022 г.
Зам. начальника ОК ИТМО
Успенская О.В.

