

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22.06.2022 № 60/22

О присуждении **Генину Вадиму Дмитриевичу**, гражданину РФ, учёной степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Особенности оптического просветления биологических тканей в задачах плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей» по специальности 1.5.2. - Биофизика принята к защите 7 апреля 2022 года, протокол № 57/22, диссертационным советом 24.2.392.06, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского», г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России № 362/нк от 19.03.2020 г.

Соискатель Генин Вадим Дмитриевич, гражданин РФ, 14.11.1993 года рождения, в 2017 году окончил ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по направлению подготовки 03.04.02 Физика с присвоением квалификации «Магистр». В период подготовки диссертации соискатель обучался в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по направлению 03.06.01–«Физика и астрономия», направленности «Биофизика», и окончил её в 2022 году.

Диссертация выполнена на кафедре оптики и биофотоники физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского».

Научные руководители: Башкатов Алексей Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники; Тучин Валерий Викторович, член-корреспондент РАН, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой оптики и биофотоники института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского».

Официальные оппоненты,

Масленникова Анна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, и

Братченко Иван Алексеевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры лазерных и биотехнических систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», г. Самара, **дали положительные отзывы на диссертацию.**

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, в своём положительном заключении, подписанном ординарным профессором, главным научным сотрудником факультета наноэлектроники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», доктором физико-математических наук, профессором Андреем Вячеславовичем Беликовым и утвержденном проректором по научной работе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», доктором технических наук, профессором В. О. Никифоровым, отметила актуальность проведенного исследования, новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость работы, высокий научный уровень диссертации, и указала на соответствие представленной диссертации требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Все замечания в отзыве ведущей организации, носят уточняющий характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близким соответствием проводимых ими исследований теме диссертации, их высокой квалификацией в области биофизики фототермических процессов в биотканях и спектральных методов диагностики злокачественных новообразований, позволяющей оценить научную и практическую значимость диссертационной работы, широкой известностью и признанными достижениями среди специалистов.

Соискатель имеет 16 опубликованных научных работ по теме диссертации, в их числе 11 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК или индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Наиболее значимые публикации автора теме диссертации:

1. **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.

В работе исследована кинетика нагрева трансплантированной модельной опухоли (холангиокарциномы PC1) после внутривенного введения суспензии золотых наностержней с концентрацией от 400 до 1200 мкг/мл под действием лазерного излучения на длине волны 808 нм. Полученные результаты позволяют оптимизировать методику введения наночастиц при различной степени васкуляризации опухолевых тканей с целью обеспечения максимального прогресса опухоли лазерным излучением.

2. **Genin V.D.**, Bucharskaya A.B., Terentyuk G.S., Khlebtsov N.G., Navolokin N.A., Tuchin V.V., Genina E.A. Changes in Optical Properties of Model Cholangiocarcinoma after Plasmon-Resonant Photothermal Treatment // Photonics. - Vol. 9. – No. 3. - P. 199. – 2022.

В работе представлены оптические свойства отдельных тканевых слоев трансплантированной холангиокарциномы и покрывающих тканей у крыс без воздействия и после плазмонной фототермической терапии (ПФТТ) с использованием золотых наностержней. Обсуждаются биофизические механизмы изменений оптических параметров исследуемых тканей.

3. **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.

В работе представлено комплексное исследование действия глицерина на ткани кожи *ex vivo*: изменение оптических, весовых и геометрических параметров. Обсуждены возможные механизмы оптического просветления кожи под действием растворов глицерина в широком диапазоне концентраций.

4. 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.

Впервые предложено комбинированное применение иммерсионного агента с низкоинтенсивным лазерным излучением (1.5 Вт/см^2) для оптического просветления кожи перед ПФТТ. В качестве пилотного результата представлено влияние иммерсионного агента (смесь 70%-глицерина и 10%-диметилсульфоксида) на оптические параметры кожи, подкожной клетчатки и модельной опухоли у крыс *in vivo* после гипертермии, вызванной ПФТТ.

На **автореферат** диссертации поступило **6** положительных **отзывов**. В них отмечены актуальность, высокий уровень работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Отзывы поступили от:

- 1) Заботнова Станислава Васильевича, к.ф.-м.н., доцента кафедры общей физики и молекулярной электроники физического факультета МГУ имени Н.В. Ломоносова; замечание: «В главе 2 упоминаются геометрические параметры изученных в работе золотых наностержней, однако обоснования выбора именно этих параметров не приведено»;
- 2) Лощёнова Виктора Борисовича, д.ф.-м.н, заведующего лабораторией лазерной биоспектроскопии ЦЕНИ ИОФ РАН; замечания: «1) на странице 8 не указаны способы введения золотых наностержней в лабораторных животных; 2) не обоснован выбор лазера с длиной волны 808 нм»;
- 3) Черкасовой Ольги Павловны, д.б.н., заведующей лабораторией лазерной биофизики ФГБУН Института лазерной физики СО РАН; замечания: «1) почему на рис. 3 не приведены данные для концентрации глицерина 40%? 2) по тексту автореферата наблюдается некоторое количество опечаток и неудачных фраз (например, на стр. 13)»;
- 4) Кистенёва Юрия Владимировича, д.ф.-м.н., профессора заместителя проректора по научной и инновационной деятельности, заведующего лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; замечание: «в описании содержания раздела 2.2.3 упоминается контрольная группа животных, испытавших однократное внутриопухолевое введение 1200 мкг суспензии ЗНС, включающая только одно экспериментальное животное. При этом все остальные партии, группы и подгруппы включают 2 и более крыс. Имело смысл включить в упомянутую группу хотя бы двух крыс вместо одной»;
- 5) Черномырдина Никиты Викторовича, к.ф.-м.н., научного сотрудника лаборатории широкополосной диэлектрической спектроскопии ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»; замечание: «из текста автореферата неочевидна мотивация выбора глицерина в качестве просветляющего агента. Возможно, стоило рассмотреть другие возможные иммерсионные просветляющие агенты для задач, решаемых в диссертации»;
- 6) Баум Ольги Игоревны, д.ф.-м.н., в.н.с. Института Фотонных Технологий ФГУ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН; замечания: «1) рисунки 1 и 2 данные плохо читаются и доверительные интервалы к каждой кривой неразличимы, 2) есть грамматические ошибки, 3) кое-где отсутствуют знаки препинания».

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Получены значения достижимых в процессе ПФТТ температур, зависящих от дозы и способа введения золотых наностержней.

Получено, что максимальная температура нагрева достигается при трёхкратном внутривенном введении суспензии ЗНС с общей дозой 1200 мкг при достаточной васкуляризации опухоли, однако при этом наблюдается значительное повреждение кожи над опухолью. Более щадящим режимом по отношению к окружающим тканям является двухкратное внутривенное введение суспензии ЗНС с общей дозой 800 мкг, обеспечивающее достаточный нагрев биоткани.

2. 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. Различия между интактной и нагретой тканью проявляются в изменении амплитуды пиков поглощения гемоглобина и воды в тканях.
3. Изучены механизмы оптического просветления кожи с помощью растворов глицерина различных концентраций в диапазоне 20-100%. Получено, что наблюдаемые эффекты в коже можно разделить на четыре группы: преимущественная иммерсия (20-40%), переход от преимущественной иммерсии к преимущественной дегидратации (50-60%), преимущественная дегидратация (70-90%) и дегидратация (100%). Получены эффективные коэффициенты диффузии растворов глицерина в коже и значения эффективности оптического просветления. Максимальная эффективность оптического просветления кожи наблюдается при использовании 60-70% растворов глицерина.
4. Изучен 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 (808 нм, плотность мощности 1.15 Вт/см^2) до $\sim 41^\circ\text{C}$.
5. Изучены 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. Отмечено снижение термического повреждения кожи в результате проведения ПФТТ при предварительном оптическом просветлении с использованием иммерсионного агента и низкоинтенсивного лазерного облучения.
6. Разработана щадящая двухэтапная методика ПФТТ подкожной перевитой модельной опухоли состоящая из двух последовательных этапов: 1) нанесение оптического просветляющего агента на поверхность кожи и облучении её низкоинтенсивным ИК лазерным излучением (в течение 10 мин., 808 нм, плотность мощности $\sim 1.15 \text{ Вт/см}^2$) до достижения температуры нагрева ткани $41 \pm 1^\circ\text{C}$ с целью повышения скорости

диффузии агента; 2) увеличение интенсивности лазерного излучения для реализации фототермолиза опухоли (лазерное облучение в течение 15 мин., 808 нм, плотность мощности $\sim 2.3 \text{ Вт/см}^2$).

Теоретическая значимость исследования обоснована важностью полученных результатов для уточнения существующих и развития новых моделей распределения лазерного излучения и нагрева биоткани при проведении ПФТТ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики: полученные результаты способствуют развитию важного направления в медицине, связанного с повышением эффективности и безопасности лечения онкологических заболеваний.

Достоверность описанных в диссертационном исследовании результатов, сделанных выводов, обсуждений и заключения обусловлена:

1. использованием современного научно-исследовательского оборудования и применением апробированных методик расчёта и моделирования;
2. объёмом использованного в работе материала: 67 белых лабораторных крыс, 1 штамм перевиваемых опухолей в экспериментах *in vivo*, 330 образцов кожи белых лабораторных крыс в экспериментах *ex vivo* и применением традиционных статистических методов обработки результатов;
3. воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их соответствием результатам, полученным другими авторами;
4. опубликованием результатов в рецензируемых российских и международных научных журналах.

Личный вклад соискателя: в рамках выполнения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведенных исследований: от участия в постановке задач до обсуждения результатов и написания статей.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Исходя из доклада, наночастицы были не функционализированы, а только покрыты полиэтиленгликолем. Вы как-нибудь контролировали накопление наночастиц в опухоли?

2. Ваш метод дает только нагрев поверхностного слоя, т.е. кожи. На каком основании вы утверждаете, что оцениваете температуру нагрева опухоли?

3. Процесс нагрева и повреждения может быть связан с изменениями свойств кожи при введении наночастиц (т.к. меняется ее водонаполнение и т.д.), а не с концентрацией наночастиц. Вы это подтверждаете, когда говорите об изменении спектров опухоли.

