

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 УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета от 21.12.2023 № 91/23
о присуждении Лазаревой Екатерине Николаевне, гражданину РФ, ученой степени
кандидата физико-математических наук

Диссертация «Многоволновая рефрактометрия биологических сред и её применение в медицинской диагностике» по специальностям 1.3.6. - Оптика, 1.5.2. - Биофизика принята к защите 25 сентября 2023 года (протокол заседания 85/23) диссертационным советом 24.2.392.06 созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России №362/нк от 19.03.2020.

Соискатель Лазарева Екатерина Николаевна 21.10.1983 года рождения, в 2006 г. окончила ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по специальности «Физика» с присвоением академической степени специалиста.

В 2016 г. Лазарева Екатерина Николаевна окончила ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению «Физика» с присвоением академической степени магистра по профилю «Биофотоника».

В 2022 г. Лазарева Екатерина Николаевна окончила аспирантуру ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по группе специальностей 1.3 Физические науки, специальность 1.3.6. - Оптика.

В период подготовки диссертации и по настоящее время Лазарева Екатерина Николаевна является ведущим инженером и старшим преподавателем (по совместительству) кафедры оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Диссертация выполнена на кафедре оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель: Тучин Валерий Викторович, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты:

Каменский Владислав Антониевич, доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук» (ИПФ РАН),

Ширшин Евгений Александрович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник физического факультета федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (БФУ им. И. Канта), **в своем положительном отзыве**, подписанном Родионовой Валерией Викторовной, директором высшей школы междисциплинарных наук и инжиниринга ОНК «Институт высоких технологий», директором НОЦ «Умные материалы и биомедицинские приложения» БФУ им. И. Канта, кандидатом физико-математических наук по специальности 01.04.11 – «Физика магнитных явлений» и руководителем образовательно-научного кластера «Институт высоких технологий», доктором физико-математических наук, профессором Юровым Артёмом Валериановичем, и утверждённом Деминим Максимом Викторовичем, проректором по научной работе БФУ им. И. Канта, кандидатом физико-математических наук, отметила актуальность проведенного исследования, новизну полученных результатов, научную значимость работы и указала, что диссертация Лазаревой Екатерины Николаевны «Многоволновая рефрактометрия биологических сред и её применение в медицинской диагностике» удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лазарева Екатерина Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 1.3.6. - Оптика, 1.5.2. - Биофизика. Все замечания в отзыве ведущей организации носят рекомендательный характер.

Соискатель имеет 18 работ по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, установленных Министерством образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе главу в коллективной монографии, входящую в список Scopus, 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, и 12 статей в журналах, входящих в список Web of Science и Scopus.

Наиболее значимые публикации автора, сгруппированные по темам:

1. **E.N Lazareva, V.V. Tuchin**, «Measurement of refractive index of hemoglobin in the visible/NIR spectral range» - // Journal of Biomedical Optics, 2018. Vol.23 №3. P. 1-9
2. **E.N. Lazareva, V.V. Tuchin**, «Blood refractive index modelling in the visible and near infrared spectral regions» - // Journal of Biomedical Photonics & Eng. 2018. Vol.4. №1. P. 010503 (1-8).
3. Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range / **E.N. Lazareva, D.K. Tuchina, A.N. Bashkatov** [et al.] // Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging, V. V. Tuchin, D. Zhu, and E. A. Genina, eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 2022. – P. 141-166

Автором проведены экспериментальные исследования рефрактометрических свойств растворов гемоглобина и альбумина в видимом и ближнем ИК диапазонах с помощью многоволнового рефрактометра. Данные в работах аппроксимировались формулой Зельмейера с высокой точностью во всем диапазоне длин волн. Показана возможность моделирования показателя преломления крови по измеренным значениям

показателей преломления растворов альбумина и гемоглобина в воде—в видимом и ближнем ИК диапазоне длин волн. Полученные данные хорошо дополняют имеющиеся в литературе сведения и необходимы для вычисления распределения света в кровенасыщенных тканях, интерпретации результатов, полученных с помощью оптической когерентной томографии, отражательной и флуоресцентной спектроскопии, а также для обеспечения точной дозиметрии при проведении фотодинамической терапии и лазерной термотерапии.

1. **E.N. Lazareva**, L. Oliveira, I.Y. Yanina, N.V. Chernomyrdin, G.R. Musina, D.K. Tuchina, A.N. Bashkatov, K.I. Zaytsev, V.V. Tuchin, «Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range» - // Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging, V.V. Tuchin, D. Zhu, and E.A. Genina, eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 2022. – P. 141-166.

2. I.Y. Yanina, **E.N. Lazareva**, V.V. Tuchin, «Refractive index of adipose tissue and lipid droplet measured in wide spectral and temperature ranges» - // Applied Optics. 2018. Vol.57 №17, P. 4839-4848.

3. I.S. Martins, H.F. Silva, **E.N. Lazareva**, N.V. Chernomyrdin, K.I. Zaytsev, L.M. Oliveira, and V.V. Tuchin, «Measurement of tissue optical properties in a wide spectral range: a review [Invited]» - // Biomed. Opt. Express. 2023. №14. P. 249-298.

Автором представлены результаты экспериментальных исследований рефрактометрических свойств наиболее важных биологических сред в видимом и ближнем ИК диапазоне. По измеренным данным, выполнена аппроксимация и рассчитаны коэффициенты для формулы Зельмейера. Проведен анализ полученных дисперсионных зависимостей и сравнение с литературными данными. Рефрактометрическое исследование жировых тканей и выделенных из них липидов проводили в широком спектральном и температурном диапазонах. Впервые были измерены приращения температуры абдоминальной жировой ткани свиньи для одиннадцати длин волн в видимом и ближнем ИК диапазонах. Полученные экспериментальные данные представляют большой интерес для разработки инновационных лазерных технологий фотомодификации жировых тканей и мониторинга их оптических свойств при нагреве.

1. О.А. Смолянская, **Е.Н. Лазарева**, С.С. Налегает, Н.В. Петров, К.И. Зайцев, П.А. Тимошина, Д.К. Тучина, Я.Г. Торопова, О. В. Корнюшин, А.Ю. Бабенко, Ж.-П. Гийе, В.В. Тучин, «Мультимодальная оптическая диагностика гликированных биологических тканей» - // Успехи биологической химии. 2019. Т.59. С. 253–294.

2. **E.N. Lazareva**, A.Y. Zyubin, I.G. Samusev, V.A. Slezhkin, V.I. Kochubey, and V.V. Tuchin «Refraction, fluorescence, and Raman spectroscopy of normal and glycated hemoglobin» - // Proc. SPIE. 2018. Vol.10685. P. 1068540

3. **E.N. Lazareva**, A.Y. Zyubin, N.I. Dikht, A.B. Bucharskaya, I.G. Samusev, V.A. Slezhkin, V.I. Kochubey, V.V. Tuchin, «Optical Properties of Glycated and Non-Glycated Hemoglobin—Raman/Fluorescence Spectroscopy and Refractometry» -// J. of Biomedical Photonics & Eng. 2022. Vol.8 №2. P. 020303 (9).

Автором описываются результаты измерений показателей преломления и спектров флуоресценции растворов гемоглобина, альбумина, их гликированных фракций, а также

их смесей в пределах физиологических и патологических концентраций. Получены данные для аппроксимации дисперсионных и температурных зависимостей показателей преломления исследованных растворов. Проведен анализ спектров флуоресценции растворов гемоглобина, альбумина, их гликированных фракций, а также их смесей, который дополняет рефрактометрические данные при определении доли гликированных белков. Получены новые данные для дисперсии показателя преломления гемоглобина, альбумина и их гликированных фракций в видимой и ближней ИК области, которые существенно дополняют имеющуюся литературную базу данных и являются хорошей основой для выполнения работ по моделированию оптических свойств крови, её компонентов и биологических тканей в норме и в условиях развития диабета.

Опубликованные работы показывают достаточно высокий уровень проведенных соискателем исследований. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. На автореферат диссертации поступило 6 положительных отзывов:

1. Дунаева Андрея Валерьевича, доктора технических наук по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, доцента, профессора кафедры приборостроения, метрологии и сертификации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»; замечания:

-Как известно, физиологическая концентрация альбумина в крови колеблется от 35 до 45 г/л, с какой целью в работе проводились исследования рефрактометрических свойств растворов сывороточного альбумина концентрациями 100 и 200 г/л?

-Для показателей преломления воды, указанных на стр.8, следовало указать погрешность измерений.

2. Зайцева Владимира Юрьевича, член-корреспондента РАН, доктора физико-математических наук по специальности 01.04.06 - Акустика, доцента, заведующего лабораторией волновых методов исследования структурно-неоднородных сред Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»; замечания:

- В качестве примера можно привести фразу после уравнения (5), где говорится, что «Величина среднестатистического отклонения для аппроксимации показателя преломления растворов гемоглобина и гликированного гемоглобина по формуле Зельмейера равна 0.996 и 0.997 соответственно...», хотя такие параметры обычно называют показателем качества нелинейной аппроксимации, причем при почти идеальном совпадении этот показатель близок к единице, тогда как отклонение стремится к нулю.

3. Кистенева Юрия Владимировича, доктора физико-математических наук по специальности 01.04.05 - Оптика, профессора, заместителя проректора по научной и инновационной деятельности, заведующего лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; замечание:

- Автором не обсуждается значимость свойств биотканей для метода оптического просветления, в частности, при выборе оптического просветляющего агента.

4. Кириллина Михаила Юрьевича, кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21. - Лазерная физика, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»; замечания:

-При описании подходов к измерениям показателя преломления, в автореферате утверждается, что метод скользящего луча применим для измерения показателя преломления сред с низкими рассеивающими и поглощающими свойствами, тогда как метод полного внутреннего отражения – для сред с высоким поглощением и слабым рассеянием. Как известно, большинство биотканей в оптическом диапазоне являются сильнорассеивающими средами, и их коэффициент рассеяния превосходит коэффициент поглощения. Было бы логично обсудить, насколько указанные методы применимы непосредственно для биотканей, и явно указать, в чем заключается принципы разработанной методики измерения.

-При представлении данных измерения показателя преломления различных биотканей указано, что погрешность измерения для легкого крысы составляет 0,0080, а для почки мыши – 0,0007 при близких абсолютных значениях измеряемой величины. Было бы логично указать, чем обусловлена разница в точности измерения больше, чем на порядок, и учитывает ли указанная величина инструментальные и/или систематические погрешности.

5. Братченко Ивана Алексеевича, доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. - Биофизика, доцента, профессора кафедры лазерных и биотехнических систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный Исследовательский университет имени академика С.П. Королева»; замечания:

- Почему был выбран именно диабет I типа, а не II типа?

-В тексте работы указано «Образцы крови были взяты в Государственной организации здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница №2 имени В.И. Разумовского» с разрешения добровольцев», но для проведения исследования требуется одобрение этического комитета.

-Автор указывает, что «... наблюдается хорошая корреляция показателя преломления с усредненными значениями для таких биохимических параметров, как общий белок, альбумин, мочевины, глюкоза, АСТ, а также массой опухоли», но не приводит численных значений коэффициентов корреляции. Чему равнялись значения коэффициентов корреляции?

-На рисунке 11 приведены данные для измерения показателя преломления тканей крыс после 14 и 28 дней перевития опухоли, но не указано, сколько животных анализировалось в этих двух группах.

6. Фуфурина Игоря Леонидовича, кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, доцента кафедры физики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»; замечания:

-В главе 4 представлены результаты экспериментальных исследований оптических характеристик растворов гемоглобина, полученного из цельной крови добровольцев с сахарным диабетом I типа. Отмечена высокая корреляция инкремента показателя преломления и количества гликированного гемоглобина, полученного из цельной крови добровольцев с сахарным диабетом I типа, а именно:

- в какой фазе находился доброволец (кетацидоз, компенсация, декомпенсация);
- проводились ли измерения инкремента показателя преломления и количества гликированного гемоглобина из одной пробы, или из разных проб, взятых в один день.

В отзывах отмечается актуальность темы исследования, новизна полученных результатов и их значимость для науки и практики. На все высказанные замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается значительным опытом выполнения ими научно-исследовательских работ по тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Впервые измерены показатели преломления биологических тканей, таких как кожа, мышечная ткань, жировая ткань, ткани головного мозга, кровь и её компоненты, для 12 длин волн видимой и ближней инфракрасной области от 480 и до 1550 нм в широком диапазоне изменения температур тканей в норме и при патологиях, связанных с сахарным диабетом и развитием модельной опухоли рака печени.
2. Предложен метод расчета показателя преломления крови с использованием данных для показателей преломления водных растворов гемоглобина и альбумина, исходя из соотношения их содержания, как основных составляющих эритроцитов и плазмы крови.
3. Метод многоволновой рефрактометрии успешно применен для оценки степени гликированности основных белков крови, гемоглобина и альбумина.
4. Метод многоволновой рефрактометрии успешно применен для оценки степени дегидратации ткани при использовании гиперосмотических оптических просветляющих агентов.

Теоретическая значимость работы обоснована важностью полученных результатов для усовершенствования и развития оптических методов диагностики и терапии социально-значимых заболеваний, таких как сахарный диабет и онкологические заболевания. Полученные результаты имеют **практическую значимость**, поскольку способствуют развитию направления в оптике и биофизике, связанного с повышением эффективности и безопасности оптической диагностики и лечения заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что представленные в диссертационном исследовании результаты, обсуждения, выводы и заключения являются достоверными, что обеспечивается использованием современного научно-исследовательского оборудования, адекватностью используемых теоретических моделей, применением апробированных методик измерений, достаточным объёмом

использованного в работе материала и применением традиционных статистических методов обработки результатов, воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их совпадением с результатами и выводами других авторов, полученных с помощью альтернативных методов, опубликованием результатов в рецензируемых российских и международных научных изданиях.

Работы, изложенные в диссертации, осуществлялись в соответствии с программами научно-исследовательских работ, поддержанных грантами: РФФИ 20-32-90058; 18-52-16025; 17-00-00275 (К) (17-00-00270); РНФ № 21-72-10057; Правительства РФ 14.350.31.0044 и 075-15-2021-615.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он принимал личное участие при выполнении работ на всех этапах исследований, описанных в диссертации: начиная от реализации задач поставленных научным руководителем до обсуждения полученных результатов, их статистической и аналитической обработке, написания текста и подготовки иллюстраций статей. Автор самостоятельно проводил подготовку экспериментальных исследований и измерения показателей преломления биологических тканей, других оптических характеристик, а также геометрических и весовых характеристик исследуемых образцов. Соискатель принимал непосредственное участие в изложении полученных теоретических, экспериментальных и вычислительных результатов в материалах диссертационной работы, статьях и монографии; подготовке докладов на научных конференциях.

В ходе защиты диссертации были заданы следующие вопросы:

1. В работе показано много графиков, где показатель преломления уменьшается с увеличением длины волны, то есть это нормальная дисперсия? Почему не видна аномальная дисперсия?
2. На рисунках зависимости температурного инкремента показателя преломления показаны бары отклонения, однако в статистическом анализе принято показывать значимость различий, был ли выполнен такой анализ?
3. Как Вы охарактеризуете состояние проблемы до того как Вы начали исследования и какие пробелы дополнены, а что было известно?
4. В работе исследуется влияние гликирования молекул на показатель преломления растворов. В то же время белки в тканях также могут гликироваться. Каким, по оценке автора, может быть влияние гликирования коллагена на показатель преломления дермы?
5. У Вас есть арифметические аппроксимации дисперсии и например в формуле (3) указано 9-ть знаков для коэффициента в знаменателе формулы Зельмейера, Вы считаете они все имеют значение и важны для определения показателя преломления?

Соискатель Лазарева Екатерина Николаевна ответила на заданные ей вопросы, и привела собственную аргументацию:

1. Да, на графиках дисперсия нормальная. Это обусловлено тем, что измерение показателя преломления выполнялось на выделенных 12 длинах волн и данные

длины волн не попадали в область сильных полос поглощения биологических тканей.

2. Да, такие данные приводятся в диссертации.

3. Можно считать, что исследования рефрактометрических свойств биологических тканей началось с исследований рефрактометрических свойств воды, которая является их основным компонентом, затем исследователями проводились исследования белковых структур. В настоящее время, поскольку оптические методы широко развиты, то для измерения показателя преломления начали использовать другие методы измерения, которые позволяют измерить показатель преломления с высокой точностью. В качестве примера, научной группы, работающей с патологическими тканями, можно привести группу Луиса Оливейры, которая занимается исследованиями, связанными с патологиями тканей почки, слизистой и других.

4. Да, процессу гликирования подвержены все белки, в том числе коллаген, определяющий показатель преломления дермы. В будущем я планирую продолжить исследования по изучению процесса гликирования белков, в том числе коллагена. Предположительно, гликирование коллагена может приводить к появлению межмолекулярных сшивок, уплотнению матрикса дермы кожи, и, следовательно, повышению её показателя преломления.

5. Я пробовала рассчитывать с округленными значениями коэффициентов, но тогда получается недостаточно точное воспроизведение экспериментальных зависимостей.

На заседании 21.12.2023 диссертационный совет принял решение за развитие метода многоволновой рефрактометрии в применении к биологическим тканям в норме и при патологиях и получение новых данных для пополнения базы данных показателя преломления тканей в видимой и ближней инфракрасной области спектра в широком диапазоне изменения температур, присудить Лазаревой Екатерине Николаевне ученую степень кандидата физико-математических наук по специальностям: 1.3.6. - Оптика, 1.5.2. - Биофизика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из которых 5 членов диссертационного совета, участвующих в интерактивном режиме, в том числе 8 докторов наук по специальности 1.3.6. - Оптика и 8 докторов наук по специальности 1.5.2. - Биофизика из 21 члена списочного состава совета проголосовали:

За – 16, против – 0, воздержались – 0.

Отзыв составил

Член диссертационного совета
д.ф.-м.н., профессор

Зам. председателя диссертационного совета
д.ф.-м.н., снс

Ученый секретарь диссертационного совета
д.ф.-м.н., доцент

21.12.2023 г.


Березин Кирилл Валентинович

Дербов Владимир Леонардович

Гецина Элина Алексеевна

