

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный технический
университет имени Гагарина Ю.А.»,
доктор исторических наук, профессор
Плеве И.Р.

« 30 » ноября 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Тучиной Дарьи Кирилловны «Исследование диффузии химических агентов в биологических тканях оптическими методами в норме и при модельном диабете», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Д.К. Тучиной посвящена изучению диффузии различных химических агентов в биологических тканях в норме и при диабете. Исследование диффузии химических агентов в биотканях необходимо для развития оптических методов диагностики и терапии, так как химические агенты можно применять для управления оптическими параметрами тканей, соответственно, для повышения эффективности диагностики и терапии различных заболеваний оптическими методами. Сахарный диабет является широко распространенным заболеванием, поэтому разработка неинвазивных методов диагностики сахарного диабета способствует снижению риска развития осложнений этого заболевания. Скорость диффузии химических агентов в биотканях при диабете может отражать изменение структуры ткани, что может быть использовано в качестве биомаркера степени гликированности биоткани. В связи с вышеизложенным тема диссертационной работы Д.К. Тучиной представляется актуальной. Целью диссертационной работы является экспериментальное исследование диффузии химических агентов в биологических тканях объектов здоровой и диабетической групп с помощью оптических методов мониторинга.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Д.К. Тучиной выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВО

«Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научная новизна диссертационной работы

Работа направлена на экспериментальное исследование влияния различных биологически совместимых химических агентов на оптические и геометрические параметры биологических тканей. Основные достоинства диссертационной работы связаны с применением двух- и многокомпонентных растворов, которые были специально подобраны и получены для достижения поставленных целей, а также исследованием диффузионных свойств тканей при развитии диабета. Основные задачи, поставленные в диссертационной работе, были решены впервые, в связи с чем полученные результаты обладают научной новизной.

Структура и общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка цитируемой литературы, состоящего из 276 наименований. Диссертация изложена на 121 странице, содержит 25 рисунков, 23 таблицы.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, четко определена ее цель и решаемые задачи, сформулирован перечень положений, отражающих ее научную новизну и практическую значимость, а также положений и результатов, выносимых автором на защиту.

Первая глава диссертационной работы носит обзорно-аналитический характер. Основываясь на литературных данных, соискатель описывает структуру и оптические свойства биотканей. В обзоре описаны причины развития сахарного диабета, осложнения, связанные с этим заболеванием, существующие методы и известные результаты их исследования, рассмотрены принципы оптического просветления биологических тканей, выполнен анализ применения различных химических агентов для оптического просветления биотканей. Проанализированы методы измерения и определения проницаемости биологических тканей для химических веществ.

Во **второй главе** детально описаны объекты исследований, использованные химические агенты, методы измерений, а также обработки полученных данных. Объектами исследований служили образцы кожи крысы, миокарда свиньи. В качестве химических агентов использовались растворы глюкозы и глицерина, «Омнипак[®]» (300 мг йода/мл), ПЭГ-300, ПЭГ-400.

На основе измерений кинетики коллимированного пропускания образцов тканей и их геометрических параметров при иммерсии в агентах были получены коэффициенты диффузии исследуемых веществ в тканях. Оценка скорости диффузии производилась в рамках модели свободной диффузии. Также были получены коэффициенты проницаемости исследуемых

биотканей для используемых химических агентов и эффективность оптического просветления тканей при применении данных агентов.

Третья глава работы посвящена сравнительному анализу диффузии глюкозы в коже мышей с модельным аллоксановым диабетом и мышей контрольной группы *ex vivo*. В качестве химических агентов в исследованиях использовались водные растворы глюкозы. Развитие диабета у мышей было вызвано путем однократной инъекции дозы аллоксана. На основе измерений кинетики коллимированного пропускания образцов кожи и их геометрических параметров были рассчитаны коэффициенты диффузии глюкозы в коже, коэффициенты проницаемости кожи для глюкозы, эффективность оптического просветления кожи мышей контрольной и диабетической групп. Коэффициент диффузии глюкозы в коже мышей оценивался как с помощью комплексного алгоритма, так и упрощенным способом, причем оба способа дали близкие результаты.

В результате была получена сниженная проницаемость кожи для глюкозы при развитии модельного диабета у мышей по сравнению с контролем, что позволяет автору сделать вывод об изменении проницаемости ткани при развитии у мышей аллоксанового диабета. Было показано, что с увеличением концентрации глюкозы в растворе растет эффективность оптического просветления кожи.

В четвертой главе проводятся сравнительные исследования диффузионных свойств кожи и миокарда крыс диабетической и контрольной групп *ex vivo*. Химическим агентом в данном случае служил водный 70%-раствор глицерина. В работе был получен эффект оптического просветления при применении раствора глицерина к образцам как контрольной, так и диабетической группы. Из измерений кинетики коллимированного пропускания образцов, помещенных в раствор, были определены коэффициенты диффузии глицерина в коже и миокарде. Основные выводы, сделанные по полученным результатам, заключаются в том, что проницаемость кожи и миокарда снижена при аллоксановом диабете по сравнению с контролем, а также, что существует корреляция в изменении диффузионных свойств миокарда и кожи.

В пятой главе проводились исследования кинетики оптического просветления кожи человека *in vivo* с помощью различных биологически совместимых химических агентов, а именно водного 40%-раствора глюкозы, раствора фруктозы (50%) в воде (20%) и спирте (30%), водного 60%-раствора глицерина, раствора глицерина (50%) в воде (40%) и ДМСО (10%), раствора «Омнипак». Измерения проводились на оптическом когерентном томографе на длине волны 930 нм на внутренней стороне предплечья добровольцев. Запись

сканов проводилась до воздействия агентов на кожу, затем во время действия агентов. Полученные данные использовались для получения кинетики изменения коэффициента ослабления света в коже, после чего рассчитывались коэффициенты диффузии агентов в коже.

В результате было получено снижение рассеяния кожи при применении каждого агента, а, следовательно, увеличение глубины зондирования кожи, что показывает эффективность применения химических агентов для усиления пропускания света кожей. Также проведен сравнительный анализ скорости и эффективности оптического просветления кожи *in vivo* при использовании различных агентов.

Таким образом, в работе проводится обширное экспериментальное исследование диффузии химических агентов в коже человека *in vivo*, в коже и миокарде лабораторных животных *ex vivo* в отсутствие и при развитии модельного диабета.

Основные результаты и выводы диссертационной работы сформулированы в **Заключении**.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты, полученные в работе, способствуют развитию метода оптического просветления биотканей, применяемого для повышения эффективности диагностики и терапии различных заболеваний с помощью оптических методов, созданию неинвазивного способа оптического мониторинга развития патологий биотканей при сахарном диабете.

Полученные в работе результаты важны для понимания механизмов взаимодействия химических агентов с биологическими тканями, а также скорости проникновения химических агентов в биоткани. Коэффициенты проницаемости диабетических биотканей для химических агентов могут дать информацию о степени их гликированности, что позволит экстраполировать патологические изменения в недоступных для прямого анализа биологических, осуществить мониторинг патологических нарушений при развитии сахарного диабета, определять стадию заболевания и состояние организма при лечении заболевания на длительном интервале времени, что и определяет практическую значимость диссертационной работы Д.К. Тучиной.

Личный вклад автора

Д.К. Тучина лично участвовала в проведении всех экспериментальных исследований, обработке полученных данных, анализе и обсуждении полученных результатов, в написании научных статей и апробации результатов исследований на конференциях, симпозиумах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в работе данные дают возможность использования различных биологически совместимых химических агентов для управления оптическими свойствами биотканей в соответствии с поставленной задачей, что способствует совершенствованию оптических методов диагностики и терапии заболеваний. Кроме того, полученные результаты показывают возможность неинвазивного использования оптических методов для качественной и количественной оценки состояния биотканей при развитии диабета, что снижает риск развития осложнений, которые могут быть вызваны диабетом.

Результаты исследований, проведенных в данной работе, могут быть использованы в научных разработках в организациях Российской академии наук и Российской академии медицинских наук, а также в образовательных учреждениях системы высшего образования: Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского, Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского, Саратовском государственном техническом университете имени Гагарина Ю.А., Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева при подготовке бакалавров и магистров по соответствующим образовательным направлениям.

Достоверность научных результатов

Достоверность результатов обусловлена использованием апробированных моделей и методов измерения, согласованностью с результатами независимых исследований других авторов, а также широкой апробацией результатов. Основные научные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Основные результаты работы в достаточной степени опубликованы (17 публикаций, из которых 2 входят в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и 8 статей представлены в реферируемых изданиях, в том числе и учитываемых в базах данных Web of Science и Scopus) и прошли апробацию на представительных российских и международных конференциях.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Положительно оценивая материал диссертации в целом, считаем нужным отметить и ее определенные **недостатки**:

1. В диссертационной работе для аппроксимации временных зависимостей коллимированного пропускания просветляемых образцов используется экспоненциальная функция (выражение (5) на стр. 38). Вместе с тем, на страницах 43 – 46 обсуждается теоретическая модель для описания спектрально-временных зависимостей коллимированного пропускания биотканей в процессе просветления. Рассматривая выражения (12) – (16), можно предположить, что зависимость аргумента экспоненты в законе Бугера-Ламберта от времени (выражение (12)) будет иметь достаточно сложный вид. В связи с этим в работе следовало бы оговорить пределы применимости аппроксимирующего выражения (5) (например, в части допустимого интервала изменения коллимированного пропускания, для которого выражение (5) дает допустимую систематическую погрешность).

2. Следует также отметить, что предложенная экспоненциальная аппроксимация зависимости коллимированного пропускания от времени (выражение (5)) не в полной мере отражает особенности процесса просветления в отдельных случаях (в особенности в длинноволновой области). Например, из рис. 7, б (свиной миокард, просветляемый раствором глюкозы) следует, что для длины волны 900 нм на приблизительно пятидесятой минуте коллимированное пропускание достигает максимального значения, а затем имеет место медленный спад. Аналогичная тенденция наблюдается при просветлении свиного миокарда раствором глицерина в интервале длин волн 700 нм – 900 нм.

3. Анализ спектрально-временных данных и восстановленных временных зависимостей коллимированного пропускания кожи крысы при просветлении ПЭГ-300 и ПЭГ-400 (рис. 9, 10) вызывает следующий вопрос: почему в случае ПЭГ-400 для спектров коллимированного пропускания характерна существенно более высокая шумовая составляющая по сравнению с ПЭГ-300 (несмотря на более высокие значения коллимированного пропускания в первом случае)? Какие-либо комментарии в тексте работы по этому поводу отсутствуют.

Данные замечания являются частными и не снижают общего положительного впечатления от диссертационной работы.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Тучиной Дарьи Кирилловны «Исследование диффузии химических агентов в биологических тканях оптическими методами в норме и при модельном диабете» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 с изменениями от 21.04.2016, а ее автор, Д.К. Тучина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Отзыв подготовлен доктором физико-математических наук, профессором, заместителем заведующего кафедрой «Физика» ФБГОУ ВО «СГТУ имени Гагарина Ю.А.» Гестриным Сергеем Геннадьевичем и доктором физико-математических наук, профессором кафедры «Физика» Горбатенко Борисом Борисовичем и обсужден на заседании кафедры «Физика» ФБГОУ ВО «СГТУ имени Гагарина Ю.А.» (протокол № 5 от 30.11.2016).

 /Гестрин С.Г./

 /Горбатенко Б.Б./

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Саратовский государственный
технический университет имени Гагарина Ю.А.»
г. Саратов, 410054, ул. Политехническая, 77
тел. (8452)-998603, эл. почта: sstu_office@sstu.ru