

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Зюбина Андрея Юрьевича «Спектрофлуорометрия и спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света в исследованиях биомаркеров социально-значимых заболеваний» на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика

Диссертация Зюбина Андрея Юрьевича направлена на выявление молекулярных маркеров, отражающих патологические процессы и устойчивость к терапии в различных биологических системах. В исследовании рассматриваются тромбоциты человека, полученные от здоровых доноров и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучаются спектральные маркеры антибиотикорезистентности у микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* пекинского штамма, а также признаки клеточной гибели в популяциях *E. coli*.

В работе решается *актуальный* и широкий круг задач, связанных с развитием современных методов биофизического эксперимента, накоплен обширный объем экспериментальных и теоретических данных. В работе решены новые задачи биофизики, связанные с применением методов комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния света для анализа молекулярной структуры различных биологических объектов и их компонентов — аминокислот, белков и липидов. Эти методы позволяют получить представление о внутренней организации клеток и их спектральном ответе на воздействие антитромбоцитарных препаратов, а также на факторы, связанные с антибиотикорезистентностью. Полученные результаты важны для развития подходов персонализированной медицины. Эти факты подчеркивают *теоретическую* и *практическую* значимость данного диссертационного исследования как для фундаментальных научных целей, так и для прикладных задач. Решение поставленных задач является несомненным шагом для формирования новых взглядов к интерпретации и обработки массивов совершенно разнообразных экспериментальных данных.

Полученные в диссертационной работе результаты обладают *научной новизной*, а именно: (i) выделены спектральные внутриштаммовые различия клеточной стенки *MbT* для штамма *Beijing spp.* с различной степенью лекарственной устойчивостью и местом локализации, в том числе на единичных клетках посредством спектрального анализа клеточной стенки микобактерии в результате действия лекарственных препаратов, (ii) сопоставлено физическое состояние тромбоцитов периферической крови с колебательными модами ГКР спектров, (iii) определены и объяснены потенциальные маркеры антибиотикорезистентности на основе детально изученных спектров ГКРС

клеток микобактерий туберкулеза (в том числе одиночных) с различной степенью антибиотикорезистентности, (iv) уточнены молекулярно-биологические характеристики выявленных биомаркеров, связанных с антибиотикорезистентностью и механизмами связывания лекарственных препаратов с мишенями.

Достоверность полученных результатов подтверждается воспроизводимостью полученных экспериментальных и теоретических данных, публикациями в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, степенью глубокой проработки обозначенных в диссертации проблем.

По результатам исследований в рамках темы диссертации опубликованы 56 исследовательских работ, из них 22 – статей в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science/Scopus, 19 работ опубликованы в сборниках трудов международных и всероссийских научных конференций и симпозиумов. Зарегистрировано 4 патента РФ на изобретение, 11 свидетельств о государственной регистрации программ ЭВМ и баз данных.

В *первой* главе работы приведен литературный обзор, описывающий биофизические аспекты и применение плазмонного эффекта вблизи металлических частиц и поверхностей для их изучения. Обсуждается потенциал таких подходов для решения актуальных медицинских и биофизических задач. Отдельно рассмотрено применение методов на базе машинного обучения для решения задач классификации данных, обоснована актуальность выбранного направления исследований в части прояснения свойств биологических объектов, их молекулярной структуры.

Вторая глава детально описывает методы исследования. Приведена методология биологической пробоподготовки, а также методология исследования с применением методов флуоресценции, комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния света тромбоцитарной массы, клеток *E.coli*, а также клеток микобактерий туберкулеза. Описан математический инструментарий для обработки спектральных данных и выделения биомаркеров на базе машинного обучения, корреляционного анализа. Описаны подходы к DFT моделированию рецепторов и ферментов тромбоцитов, клеточных стенок микобактерий.

В *третьей* главе представлены результаты теоретические и экспериментальные результаты применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света и методов анализа многомерных данных. Приводятся результаты метода главных компонент, алгоритмов парной корреляции, для исследования однородности спектров тромбоцитов. Рассчитаны коэффициенты корреляции для каждой выборки и оценен

средний коэффициент детерминации. Выявлена высокая степень спектральной однородности внутри одной пробы и между ними.

В *четвертой* главе представлены результаты биофизического анализа клеток *E.coli* и *M.tuberculosis*, в том числе одиночных. В результате проведенного анализа выявлены биомаркеры действия антибиотиков на чувствительный штамм *E.coli*, выявлены характерные спектральные особенности воздействия антибиотиков на чувствительный штамм *E. coli* для ароматических соединений, формирующих бактериальную стенку. Было установлено, что для нуклеиновых кислот наблюдался сдвиг максимумов в низкочастотном диапазоне спектрального сдвига, а также уменьшение интенсивности максимумов нуклеиновых кислот, белковых полос.

В *пятой* главе была проверена гипотеза об использовании инструментов квантово-механического моделирования биомаркеров ответа на антиагрегантную терапию. Для этого была выбрана часть рецептора циклооксигеназы COX-1, а также часть рецептора P2Y12 тромбоцитов. Были выделены теоретические моды, отвечающие за взаимодействие COX-1 и P2Y12 с аспирином и клопидогрелем соответственно. Приводятся расчеты колебательных спектров составляющих клеточной стенки микобактерии. Полученные данные теоретических расчетов были сравнены с экспериментальными данными.

В *заключении* полно приведены основные выводы по результатам диссертационного исследования.

Автореферат диссертации содержит несколько опечаток, грамматических и пунктуационных неточностей.

К диссертации имеются следующие замечания и вопросы:

1. На с. 75 имеется фраза «наночастицы платины получились с малым распределением по размерам, их радиус равен 25,62 нм, размер 51 нм», требующая пояснения.
2. На с. 86 имеется упоминание метода Савицкого-Голея с аппроксимацией по 12 окнам. Но метод Савицкого-Голея оперирует с одним скользящим окном, на протяжении которого проводится полиномиальная аппроксимация. Какой именно параметр фильтра имеет величину 12?
3. На с. 100 имеется фраза «разработана специализированная программа для анализа данных в среде Jupyter Notebook». Jupyter Notebook является не средой программирования, а просто интерактивным блокнотом, необходимо указать конкретную среду программирования, использованной для решения задачи, описанной в разделе.

4. В тексте на с. 123, комментирующем результаты, представленные на рис. 67, утверждается, что использовано разложение по функциям Гаусса; вместе с тем ни одна из функций на рис. 67 не является гауссианом, т.к. явно видна их несимметричность относительно максимума. Какие именно функции-компоненты спектра использованы на рис. 67?
5. В разделах 3.4-3.5 описание матриц неточностей (или ошибок – в тексте неупорядоченным образом используются оба термина) и соответствующих таблиц является фрагментарным. В частности, что такое Support, принимающий значение больше 100%?

Таким образом, можно заключить, что представленная диссертация содержит всю необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, удовлетворяет всем требованиям пп. 9–11, 13–14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в текущей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, соответствует паспорту специальности, по которой она представлена к защите, а её автор, Зюбин Андрей Юрьевич, заслуживает присуждения ему учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. — Биофизика.

Я, Кистенёв Юрий Владимирович, даю свое согласие на обработку моих персональных данных в рамках подготовки аттестационных документов соискателя в соответствии с Приказом Минобрнауки РФ № 662 от 1 июля 2015 года.

Доктор физико-математических наук по специальности 01.04.05 - Оптика, профессор,
заведующий Лабораторией лазерного молекулярного
имиджинга и машинного обучения

Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»,

Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

Телефон: 8-913-828-67-20

E-mail: yv.kistenev@gmail.com

Дата 22.08.2025 г.



Кистенев Юрий Владимирович

Подпись д.ф.-м.н., проф. Ю.В. Кистенева заверяю.



Подпись удостоверяю
ВЕДУЩИЙ ДОКУМЕНТОВЕД
АНДРИЕНКО И.В.

