ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета от 24.10.2024 № 103/24
о присуждении Гамаюновой Екатерине Алексеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук

Диссертация «Исследование температурных зависимостей оптических характеристик биологических объектов» по специальности 1.3.6. - Оптика принята к защите 18 апреля 2024 года (протокол заседания 97/24) диссертационным советом 24.2.392.06 созданным на базе ФГБОУ ВО «СГУ 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 Гамаюнова Екатерина Алексеевна 07.08.1995 года рождения, в 2017 г. окончила ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по специальности «Физика» с присвоением академической степени бакалавра.

В 2019 г. Гамаюнова Екатерина Алексеевна окончила ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению «Физика» с присвоением академической степени магистра.

В 2023 г. Гамаюнова Екатерина Алексеевна окончила аспирантуру ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по группе специальностей 1.3 Физические науки, специальность 1.3.6. - Оптика.

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

Научный руководитель: Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты:

Захаров Валерий Павлович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой лазерных и биотехнических систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет им. Королева), г. Самара

Дрёмин Виктор Владимирович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник научно-технологического центра биомедицинской фотоники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»), г. Орел

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», в своем положительном отзыве, подписанном Кистеневым Юрием Владимировичем, заместителем проректора по научной и инновационной деятельности, заведующим лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения НИ ТГУ, доктором физико-математических наук по специальности 01.04.05 – «Оптика» и утверждённом Ворожцовым Александром Борисовичем, исполняющим обязанности проректора по научной и инновационной деятельности НИ ТГУ, доктором физико- математических наук, отметил актуальность проведенного исследования, новизну полученных результатов, научную значимость работы и указал, что диссертация Гамаюновой Екатерины Алексеевны «Исследование температурных зависимостей оптических характеристик биологических объектов» удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гамаюнова Екатерина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика. Все замечания в отзыве ведущей организации носят рекомендательный характер.

Соискатель имеет 8 работ по теме диссертации, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, и 4 статьи в трудах конференций, индексируемых международными базами данных «Web of Science» и «Scopus».

Наиболее значимые публикации автора, сгруппированные по темам:

1. **Гамаюнова (Козлова) Е. А**., Доронкина А. А., Лазарева Е. Н., Тучина Д. К., Кочубей В. И., Янина И. Ю., 2022 Различия оптических свойств мышечной ткани крысы при комнатной и физиологической температурах // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 4. С. 350–356 (К1)

2. Yanina I.Yu., **Kozlova E.A.**, Kochubey V.I. Changes in the spectral characteristics of biological tissues depending on temperature // Proc. of SPIE Vol. 11641, 116410X (5 March 2021)· doi: 10.1117/12.2588231

3. Казадаева Н.И., Кочубей В.И., **Гамаюнова Е.А.** Сравнение ослабления люминесценции, проходящей через биологическую ткань при разных режимах регистрации // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2021. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. Саратов, 2021. С. 121-124

Автором описываются результаты анализа спектров оптических характеристик биологических образцов различных тканей крысы при различных температурах. В работах была проведена регистрация и анализ спектров коллимированного пропускания, полного пропускания и диффузного отражения мышечной ткани крысы. Показаны различия оптических свойств мышечной ткани крыс до и после нагрева образцов до физиологической температуры. Показано, что основным параметром, изменяющимся при варьировании температуры, является фактор анизотропии рассеяния, что приводит к изменению транспортного коэффициента рассеяния. Приведены результаты изменения интенсивности и формы спектров поглощения образцов различных биологических тканей

(мышечной, жировой, кожной) в зависимости от температуры образца. Проведено сравнение ослабления света, проходящего через биологическую ткань, при регистрации коллимированного и полного пропускания. Показана разница в ослабления света в зависимости от типа биологической ткани.

1. **Козлова Е.А.**, Кочубей В.И. Синтез и характеризация наночастиц $CuIn_2S$ // Оптика и спектроскопия, 2020, том 128, вып. 10. С. 1548-1553 DOI: 10.21883/OS.2020.10.50030.144-20 (К1)

2. Ustalkov S.O.; **Kozlova E.A**; Savenko O.A.; Mohammed A.H. M.; Kochubey V.I.; Skaptsov A.A. Influence of excitation power density on temperature dependencies of $NaYF_4$:Yb,Er nanoparticles luminescence spectra // Proc. SPIE. 10336, SaratovFall Meeting 2016: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVIII, 1033614. (March 24, 2017) doi: 10.1117/12.2269297

3. **Kozlova E.A.,** Kochubey V.I. Synthesis and Characterization of $CuInS_2$ Nanoparticles // Proceedings - International Conference Laser Optics 2020, ICLO 2020, 2020, 9285790

4. Кочубей В.И., **Гамаюнова Е.А.** A synthesis and characterization of $CuInS_2$ nanoparticles // Presenting Academic Achievements to the World. Natural Science. Материалы XI научной конференции молодых ученых. Саратов, 2021. С. 79-84

Автором представлены результаты исследований наночастиц $CuInS_2$. Разработан метод синтеза наночастиц $CuInS_2$ с покрытием их оболочкой ZnS. В работе показано, что свойства наночастиц изменяются в течение некоторого времени после синтеза. Непокрытые наночастицы $CuInS_2$ люминесцируют в области 600–850 нм. Покрытие наночастиц оболочкой ZnS значительно увеличивает интенсивность люминесценции. Проведена регистрация и анализ спектров люминесценции и поглощения наночастиц, определены зависимости спектров люминесценции от температуры, соотношения In/Cu и типа покрытия частиц. Полученные наночастицы могут быть использованы в качестве датчиков температуры для глубокого внедрения в биологическую ткань.

Опубликованные работы показывают достаточно высокий уровень проведенных соискателем исследований. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

На автореферат диссертации поступило 5 положительных отзывов:

1. Беликова Андрея Вячеславовича, доктора физико-математических наук по специальности 01.04.05 - Оптика, профессора, ординарного профессора Института лазерных технологий университета ИТМО, замечания:

-Исходя из текста автореферата трудно оценить уникальность исследуемых автором наночастиц $CuInS_2$.

- В полученных результатах наблюдается достаточно большие погрешности. Увеличение статистики могло бы устранить этот недостаток.

- Имеются погрешности оформления и стиля изложения текста.

2. Турчина Ильи Викторовича, кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.03- Радиофизика, доцента, заведующего отделом радиофизических методов в медицине ИПФ РАН, замечания:

- В работе практически нет никаких сведений о примененном алгоритме IAD для реконструкции показателей поглощения, транспортного рассеяния и фактора анизотропии ткани из измеренных данных о коэффициентах прохождения и отражения. Данный

алгоритм является нетривиальным и имеет определенные ограничения. Было бы полезно указать, что все произведенные вычисления находятся в рамках применимости алгоритма.

- Рассеяние сильно нагретой ткани растет с увеличением длины волны (рисунок 8б, таблица 1), что является аномальным явлением. Форма спектра показателя рассеяния в спектральном диапазоне 400-500 нм (рисунки 8а, 9б) тоже является аномальной и не объясняется в тексте. Имеют ли эти спектральные особенности показателя рассеяния какое-то объяснение или в этих областях параметров имеет место ограниченность примененного алгоритма реконструкции?

- В Главе 4 сказано, что «Наличие изобестической точки в районе 575 нм, вероятно, связано с совпадением показателей преломления рассеивателей и межклеточной жидкости, что приводит к уменьшению светорассеяния». Данное утверждение выглядит странным, поскольку какого-либо провала в спектре светорассеяния на этой длине волны не наблюдается (Рисунок 10).

3. Луговцова Андрея Егоровича, кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.21 – Лазерная физика, доцента, научного сотрудника лаборатории биомедицинской фотоники МГУ, замечания:

- Не совсем понятно сформулировано второе защищаемое положение

- Вызывает некоторое недоумение список цитируемой литературы, состоящий всего из 66 работ. Как правило, количество цитируемых работ значительно выше

4. Мельникова Андрея Геннадьевича, кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.05- Оптика, доцента кафедры Физика ФГБОУ ВО «СГТУ им. Гагарина», замечания:

- Стр.12, первый абзац: «Уменьшение степени длины волны указывает на увеличение размеров рассеивателей при нагревании».

Надо: Уменьшение показателя степени длины волны указывает на увеличение при нагревании размеров частиц, на которых происходит рассеяние света.

- Стр. 18, абзац над рисунком: «На Рисунке 18 показано отношение It/Itc для различных тканей крысы, где It- коэффициент ослабления люминесценции, Itc- коэффициент ослабления коллимированного пропускания»

Замечание: Допущена неточность в расшифровке величин It и Itc. Из обозначения оси ординат на рис.18 следует, что Itc и Ic это интенсивности люминесценции наночастиц.

- Стр. 19 первый абзац, третья строчка сверху. Напечатано: «Обнаружено, что изменение отношения интенсивностей люминесценции на длинах волн, соответствующих полувысоте спектра люминесценции, полученного при комнатной температуре, линейно относительно наночастиц. люминесценции.»

Надо: Обнаружено, что изменение отношения интенсивностей люминесценции на длинах волн, соответствующих полувысоте спектра люминесценции, полученного при комнатной температуре, линейно относительно длин волн люминесценции наночастиц.

5. Черномырдина Никиты Викторовича, кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.5- Оптика, старшего научного сотрудника Лаборатории широкополосной диэлектрической спектроскопии Центра лазерной физики и фотоники ИОФ РАН, замечания:

- В работе проводились исследования с использованием иссечённых тканей крыс. При этом были созданы условия для предотвращения дегидратации тканей во время изменений, чтобы получить результаты, приближенные к *in vivo*. Однако, все же, следует

ожидать некоторого отличия оптических свойств тканей и их динамики при нагреве и охлаждении по сравнению со случаем *in vivo,* в частности, ввиду отсутствия процессов микроциркуляции в тканях. На мой взгляд, не хватает обсуждения характера и величины этих отличий, учитывая, что часть ранее опубликованных работ по этой теме проводились, в том числе, с тканями *in vivo.*

- Несколько раз в тексте встречаются неточные формулировки, которые затрудняют понимание работы, например «нагрев ткани при заданной температуре». На мой взгляд, более понятной была бы формулировка «термостатирование ткани при температурах выше физиологической».

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 показаны обратимые изменения коэффициентов поглощения и рассеяния, а также фактора анизотропии рассеяния кожи, жировой и мышечной ткани при изменении их температуры в диапазоне от комнатной до физиологической.

2 Показано, что при нагреве мышечной ткани от комнатной до физиологической температуры изменяется спектральная зависимость фактора анизотропии рассеяния при практической неизменности коэффициентов поглощения и рассеяния.

3 Выявлены закономерности изменения оптической плотности исследованных образцов при нагреве вплоть до 60°C.

4 Разработана методика определения температуры наночастиц $CuInS_2$ по спектрам их люминесценции.

5 Показано, что при прохождении лазерного излучения с длиной волны 800 нм, используемого для лазерной термотерапии, через такую многослойную среду, как кожа/жировая/мышечная ткань крысы, изменение температуры от комнатной до физиологической приводит к уменьшению поглощения в коже и увеличению в мышечной ткани.

6 Впервые показано, что при регистрации через кожу крысы люминесценции наночастиц $CuInS_2$, внедренных в подкожный слой, зависимость от температуры отношения интенсивностей люминесценции на двух фиксированных длинах волн, соответствующих полувысоте линии люминесценции свободных наночастиц, позволяет выявить вызванные температурой фазовые переходы липидов кожи.

Теоретическая значимость работы обоснована важностью полученных результатов для усовершенствования и развития оптических методов диагностики и терапии социально-значимых заболеваний, например, онкологических заболеваний. Полученные результаты имеют **практическую значимость**, поскольку дают основу для дальнейших научных исследований оптических свойств биологических тканей при изменении температуры. Данные исследования могут способствовать созданию

малоинвазивного метода диагностики и терапии заболеваний внутренних органов и осуществления мониторинга воспалительных процессов в организме, и развить и оптимизировать методы лазерной терапии и оптической диагностики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что представленные в диссертационном исследовании результаты, обсуждения, выводы и заключения являются достоверными, что обеспечивается использованием современного научно-исследовательского оборудования и программного обеспечения и применением апробированных методик измерений и расчёта, адекватностью используемых теоретических моделей, объемом использованного в работе материала и применением традиционных статистических методов обработки результатов, воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их согласованностью с результатами независимых исследований других авторов, а также их совпадением с результатами и выводами других авторов, опубликованием результатов в рецензируемых российских и международных научных изданиях.

Работы, изложенные в диссертации, осуществлялись в соответствии с программами научно-исследовательских работ, поддержанных грантами: Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущей научной школы Российской Федерации НШ-7898.2016.2; Грант Российского научного фонда № 19-12-00118 «Методы контроля процессов лазерной термотерапии по спектрам люминесценции наночастиц».

Личный вклад соискателя состоит в том, что она принимала непосредственное участие на всех этапах проведенных исследований: от реализации поставленных научным руководителем задач до обсуждения результатов и написания статей. Автор лично принимала участие в проведении экспериментальных исследований, аналитической и статистической обработке полученных данных, анализе и обсуждении полученных результатов, изложении полученных фактических данных в материалах диссертационной работы, статьях, подготовке докладов на научно-практических конференциях.

В ходе защиты диссертации были заданы следующие вопросы:

1. В первой главе своей работы, вы определяли транспортный коэффициент рассеяния, коэффициент рассеяния, g фактор с помощью интегрирующей сферы? Какую модель вы использовали для восстановления спектров?
2. Почему образцы нагревались до 70^0С, если при 60^0С уже идет денатурация ткани?
3. Какие размеры у полученных наночастиц и какое обоснование для их использования?
4. В третьем положение написано «люминесценция наночастиц линейно зависит от температуры» это температура при нахождении наночастиц в ткани?
5. Какой фазовый переход имелся ввиду в четвертом положении? Скажите, в какой момент на графике вы наблюдаете фазовый переход.
6. Согласно размерам, ваши полученные структуры - это квантовые точки, а у вас люминесценция сильно отличается от спектров наноточек. Как можно назвать ваши частицы и на каком основании вы их выбрали?
7. Что изменилось при фазовом переходе, который вы регистрируете, агрегатное состояние?

8. Оценивали ли вы квантовый выход люминесценции? Почему вы для калибровки температуры вы взяли именно этот параметр: отношения интенсивностей люминесценции на полувысоте? Обычно берут интенсивность в максимуме или квантовый выход.
9. Первое положение говорит о том, что с изменением температуры коэффициент рассеяния практически не изменяется, а фактор анизотропии изменяется достаточно существенно, вы можете прокомментировать, с чем это связанно?

Соискатель Гамаюнова Екатерина Алексеевна ответила на заданные ей вопросы, и привела собственную аргументацию:

1. Да, использовалась интегрирующая сфера для получения спектров. Для расчета спектральных зависимостей коэффициентов поглощения, транспортного коэффициента рассеяния и фактора анизотропии исследованных образцов использовались спектры коллимированого пропускания, которые обрабатывались в программе IAD (инверсный метод добавления-удвоения)
2. Интервал с повышенными температурами 35-70^{0}C – это температура денатурации ткани, использующаяся для нагрева ткани при терапии, например нагрев опухоли через наночастицы.
3. Полученные наночастицы $CuInS_2$, покрытые оболочной ZnS, обладают малой токсичностью по сравнению с аналогами, это важно при помещении наночастиц в биоткани. Так же имеют широкий спектр люминесценции, что удобно для использования этих наночастиц при регистрации люминесценции и оптической терапии. Размеры наночастиц указаны в диссертационной работе, около 10 нм.
4. Исследовались $CuInS_2$/ZnS, расположенные под слоем биоткани для имитации подкожного введения наночастиц в терапии и диагностики. Отношение интенсивностей люминесценции на полувысоте спектральной линии показывает линейную зависимость от температуры, это означает, что мы можем отследить по спектрам люминесценции температуру нагреваемой наночастицами ткани.
5. Наблюдается фазовый переход в липидах эпидермиса и дермы, насколько я помню первого порядка. На 20 слайде на рисунке Б представлено отношение температурной зависимости изменения отношения интенсивностей люминесценции с кожей на зависимость без кожи. Нарушение линейности указано стрелкой на графике, именно это изменение соответствует фазовому переходу.
6. Нет, это наночастицы, так как они больше по размеру, чем квантовые точки и спектры, действительно, характерны для наночастиц. Наночастицы $CuInS_2$ выбраны из-за малой токсичности и широкого спектра люминесценции. Свойства наночастиц различаются для различных синтезов, каждые наночастицы калибровались, а после проводилась регистрация.
7. Да, агрегатное состояние.
8. Квантовый выход не оценивали. Максимум люминесценции данных наночастиц изменяется в зависимости от синтеза, поэтому использовали отношение интенсивностей люминесценции на полувысоте, так как это отношение стабильное.
9. При увеличении длины волны увеличивается вклад рассеяния Ми на мышечных волокнах и уменьшается вклад рэлеевского рассеяния от надмолекулярных комплексов и клеточных органелл (ядра, митохондрии). Вследствие этого,

наиболее вероятно, что увеличение коэффициента рассеяния в ближней инфракрасной области при нагреве обусловлено именно рассогласованием показателей преломления малых частиц и их окружения.

На заседании 24.10.2024 диссертационный совет принял решение: за развитие метода спектральной диагностики в применении к биологическим тканям и получение новых данных о температурных зависимостях спектральных характеристик биологических тканей, в том числе сенсибилизированных люминесцентными наночастицами, в видимой и ближней инфракрасной области спектра, присудить Гамаюновой Екатерине Алексеевне ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности: 1.3.6. – Оптика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из которых 5 членов диссертационного совета, участвующих в интерактивном режиме, в том числе 7 докторов наук по специальности 1.3.6. - Оптика из 21 члена списочного состава совета проголосовали:

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

Отзыв составил
Член диссертационного совета
д.ф.-м.н., профессор Березин Кирилл Валентинович

Председатель диссертационного совета
д.ф.-м.н., профессор Тучин Валерий Викторович

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

24.10.2024 г.