

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мамаевой Саргыланы Николаевны «Наноразмерные структуры на мембране эритроцита при патологии и воздействии радиации», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология (физико-математические науки).

Проблемы, существующие в диагностике онкологии, требуют разработки новых методов и подходов для повышения эффективности и рентабельности последующей терапии заболевания. С 2025 года федеральный проект, направленный на борьбу с онкологическими заболеваниями, будет включать новые ключевые показатели и результаты, которые станут частью национального проекта «*Активная и продолжительная жизнь*» на 2025–2030 годы. При этом одной из первейших целей проекта является рост до 57 % доли злокачественных новообразований, выявленных на I стадии, от общего числа злокачественных новообразований визуальных локализаций. Очевидно, что достижение этой цели невозможно без разработки более чувствительных, по сравнению с существующими, инновационных, высокотехнологичных методов выявления и диагностики онкологии и других критических патологий в организме человека на ранних стадиях. В этом отношении диссертационная работа Мамаевой С.Н., в которой предложен метод и проведено комплексное исследование патологических изменений морфологии эритроцитов крови **в нанометровом** диапазоне с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) с термополювым катодом Шоттки и супергибридной линзой в режиме детектирования вторичных электронов (при надлежащем учёте физических особенностей воздействия электронного излучения на биологический объект), несомненно открывает новое перспективное направление развития инструментальных средств ранней диагностики онкологических заболеваний, что, по сути, и определяет **высокую актуальность темы** диссертационной работы Мамаевой С.Н.

В диссертационной работе Мамаевой С.Н. сформулированы и решаются важные научные и практически значимые проблемы, возникающие при разработке новых подходов в исследовании локализации и распространения наноразмерных структур на поверхности мембраны эритроцитов в норме и при патологии. Полученные С.Н. Мамаевой результаты позволяют также заключить о важном вкладе её работы в **фундаментальное** понимание механизмов одного из проявлений онкологического заболевания, выраженного в существенных изменениях морфологии эритроцитов. При этом, по моему мнению, С.Н. Мамаева оказалась **абсолютным пионером** в её экспериментах по визуализации наноразмерных структур на поверхности эритроцитов крови методами сканирующей электронной микроскопии, в том числе, благодаря разработанной ею соответствующей методике повышения разрешающей способности СЭМ. С.Н. Мамаевой проведена гигантская теоретическая, экспериментальная и аналитическая работа, **научная и методическая новизна** которой заключается прежде всего в доказанной эффективности применения СЭМ для обнаружения и анализа природы наноразмерных структурных изменений на поверхности

мембраны эритроцитов человека в патологии, а также в предложенных и апробированных оптимальных режимах и условиях работы СЭМ, позволяющих повысить качество изображений при проведении исследований нативных образцов крови (сухих мазков), локализованных на разных подложках: непроводящих подложках из стекла или кремния, а также специальных подложках с высокой электропроводностью, – на основе восстановленного оксида графена, восстановленного оксида графена с наночастицами серебра и на стеклянных подложках с напылённым титаном.

В ряду результатов **фундаментальной научной значимости**, полученных С.Н. Мамаевой впервые и **обладающих несомненной научной новизной**, можно выделить следующие. Во-первых, полученные методом сканирующей электронной микроскопии результаты, сопоставленные и подтверждённые результатами исследований другими методами, включая атомно-силовую микроскопию, свидетельствующие об адсорбции наноразмерных структур на поверхности эритроцитов и наличия их в крови до и после лучевой терапии онкологического заболевания. При этом показано, что при патологии в сухих мазках крови в значительных количествах обнаруживаются определённые виды патологических эритроцитов, характеризующихся увеличенными линейными размерами и наличием на их поверхности наноразмерных структур с размерами от 30 до 300 нм, сопоставимых с размерами вирусов и внеклеточных везикул – экзосом. Во-вторых, разработанные математические модели для создания специализированного программного обеспечения СЭМ – программы задания параметров электронно-оптической системы формирования электронного зонда микроскопа, включая математические модели: (а) эмиссионных характеристик острейного полевого катода и термополевого катода Шоттки различной конфигурации с учетом структуры электронно-оптической системы формирования электронного зонда СЭМ; (б) воздействия внешнего электрического и магнитного полей при низкокиловольтных ускоряющих напряжениях; (в) пространственного распределения заряда пучка; (г) особенностей взаимодействия электронного пучка с исследуемым биологическим объектом. Наконец, в-третьих, разработанные математические модели изменения электрических характеристик эритроцитов с присутствующими на их поверхности наноразмерными структурами (вирусными частицами) с учетом форм и размеров эритроцитов в патологии и после проведения лучевой терапии.

**Практическая значимость** диссертационной работы С.Н. Мамаевой, учитывая характер задач, стоящих перед здравоохранением РФ, о которых говорилось выше, также не вызывает ни каких сомнений. На мой взгляд, к наиболее важным, **практически значимым** результатам работы С.Н. Мамаевой можно отнести, во-первых, сформированную базу данных (библиотеку) изображений и основных параметров эритроцитов в норме и патологии, которая в прикладной биомедицине может быть использована: (а) при проведении научно-исследовательских работ, связанных с изучением механизмов формирования наноразмерных структур на поверхности клеток при онкологических заболеваниях, а также с исследованием особенностей поведения эритроцитов во время лучевой терапии и оценке её эффективности; (б) в клинической практике – для разработки комплексных методик дифференциальной

диагностики ряда патологий, в том числе заболеваний почек у детей с синдромом гематурии, рака шейки матки и др. Во-вторых, предложенные физико-математические модели электронно-оптических систем СЭМ, учитывающие физические особенности взаимодействия электронного пучка с биологическими объектами, могут быть использованы: (а) для автоматизации выбора оптимального режима работы СЭМ разных модификаций с целью достижения наилучшего качества визуализации; (б) при создании специального программного обеспечения для случаев применения СЭМ в биомедицинских исследованиях; (в) при выработке рекомендаций для разработки новых модификаций СЭМ, предназначенных к применению для биомедицинских исследовательских целей и/или в медицинской практике.

**Достоверность** результатов работы С.Н. Мамаевой не вызывает сомнений и обеспечена комплексным подходом к выявлению и изучению наноразмерных структур на поверхности эритроцитов при патологии и воздействии радиации, большим объемом экспериментального материала, а также использованием большого количества различных, в ряде случаев взаимодополняющих современных экспериментальных методов; применением методов математического моделирования; хорошей повторяемостью и воспроизводимостью экспериментальных и расчётных результатов.

**Автореферат** диссертационной работы С.Н. Мамаевой написан великолепным научным языком и в полной мере отражает содержание выполненной автором диссертационной работы, а сама диссертационная работа представляется законченным научным исследованием, выполненным на высоком научном уровне. Положения, изложенные в автореферате и диссертации, соответствуют направлениям исследований 1, 3, 5, 6, 9 и 11 Паспорта специальности 1.5.1. Радиобиология (физико-математические науки). Однако по тексту автореферата имеются некоторые вопросы и замечания.

1. Требуется пояснений следующий текст на ст. 28 автореферата: «*Линейные размеры НРС-Э характеризуются распределением Гаусса, т.е. имеют нормальное непрерывное распределение в одном диапазоне, в то время как НРС-В имеют нормальное распределение размера в определённых диапазонах с различными средними значениями, т.е. имеют дискретное распределение средних значений во всем диапазоне их линейных размеров*». Следует ли его понимать, как одномодальное нормальное (гауссово) распределение в первом случае и би- или полимодальное распределение во втором?

2. Очень сложна структура заключительных выводов. Их очень много, и по своей глобальности они не всегда равнозначны. Например, на мой взгляд, выводы 4 и 5 можно было бы объединить. То же касается и выводов 15 и 16. Не очень оправдано также использование сокращений при формулировке выводов.

3. В тексте автореферата присутствуют опечатки, орфографические и стилистические погрешности (стр. 19, 25, 27, 41, 42), однако их число статистически не превышает значений, характерных для рукописей такого объёма, и не оказывает влияния на восприятие сути излагаемого материала, не искажает смысла основных положений и выводов по работе.

В то же время, сделанные замечания имеют преимущественно рекомендательный характер и не оказывают влияния на общую положительную оценку диссертационной работы, не подвергают сомнению её основные положения, результаты и выводы.

Считаю, что по актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, уровню и достоверности полученных результатов, глубине и обоснованности их анализа диссертационная работа С.Н. Мамаевой на тему «Наноразмерные структуры на мембране эритроцита при патологии и воздействии радиации» полностью **отвечает** требованиям пунктов 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к докторским диссертациям, и у меня нет ни каких сомнений в том, что её автор, Мамаева Саргылана Николаевна, **безусловно заслуживает** присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1. – Радиобиология (физико-математические науки).

Заведующий кафедрой физического материаловедения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС» (НИТУ МИСИС), старший научный сотрудник, доктор физико-математических наук

**Александр Григорьевич Савченко**

23 декабря 2024 г.