

О Т З Ы В

официального оппонента кандидата технических наук Глухова Александра Викторовича, заместителя генерального директора по научной работе – Директора ОКБ Акционерного общества «Новосибирский завод полупроводниковых приборов Восток» на диссертационную работу Генералова Константина Владимировича «Измерительно-вычислительный комплекс для изучения параметров эритроцитов в медико-биологических исследованиях» представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.2.12 – «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Актуальность темы диссертации

Диссертация Генералова К.В. посвящена разработке Измерительно-вычислительного комплекса для изучения параметров эритроцитов в медико-биологических исследованиях и исследованию характеристик эритроцитов с его помощью. Использование новых методов и средств измерения является **актуальной** проблемой развития технологической базы любых отраслей науки и производства, в том числе, и медицины. Очевидно, что одномоментное измерение ряда характеристик клеток несет больше совокупной информации об их состоянии, а значит имеет высокую ценность для врачей в процессе верификации диагноза заболевания. Подобного рода разработки, как правило, являются междисциплинарными, они основаны на фундаментальных знаниях об объекте исследования, современной технологической и элементной базе, понимании требований к характеристикам медицинского изделия. Успешность и перспективы применения переменного электрического поля в основе базового принципа функционирования измерительно-вычислительного комплекса (ИВК) не вызывают сомнений. Электрического поле, напряжение, ток широко используются в исследовательских, измерительных приборах для изучения параметров клеток красной крови, в том числе, медицинского назначения.

Изложенная автором степень разработанности темы подтверждает данный факт.

Целью диссертационной работы является создание измерительно-вычислительного комплекса для одномоментного изучения совокупности параметров эритроцитов человека в медико-биологических исследованиях.

Для достижения цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Составить и решить дифференциальное уравнение поляризуемости эритроцита в неоднородном переменном электрическом поле.

2. На основании решений дифференциального уравнения поляризуемости эритроцита в неоднородном переменном электрическом поле разработать измерительно-вычислительный комплекс для изучения параметров эритроцитов в медико-биологических исследованиях.

3. На базе измерительного вычислительного комплекса: разработать способ определения массы отдельно наблюдаемого эритроцита в неоднородном переменном электрическом поле; создать программное обеспечение одномоментного измерения совокупности параметров эритроцита человека; разработать опытный образец государственного эталона электрической поляризуемости 1-го разряда; исследовать пилотные референтные значения поляризуемости эритроцитов.

Следует подчеркнуть сложность поставленной автором цели и задач, вытекающих из нее. Исходя из этого, становится понятной продолжительность работы, которая затянулась на десятилетие, а также ее связь с научными программами, планами, темами. Материалы диссертации представлялись на многих международных и отечественных конференциях, конгрессах, активно обсуждались, поэтому достоверность результатов не вызывает сомнений.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 33 печатных работы, из них 4 – в изданиях из списка ВАК РФ, 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus /

Web of Science. Получено 6 патентов на изобретение РФ, одно свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка терминов, списка литературы, состоящего из 132 наименований; содержит 27 рисунков; 13 таблиц, десять приложений и изложена на 150 страницах машинописного текста.

Во введении автор обосновал актуальность проводимого исследования, указал на то, что в работе использовались теоретические и экспериментальные данные, методы численного анализа и статистической обработки результатов.

Диссертационная работа обладает несомненной **научной новизной**:

1. Впервые разработан измерительно-вычислительный комплекс для одномоментного исследования совокупности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов.

На базе измерительно-вычислительного комплекса впервые:

2. Разработано программное обеспечение «Определение параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля» свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618155.

3. Разработан способ определения массы микрочастицы, частицы микронного размера с помощью измерительно-вычислительного комплекса – патент на изобретение № 261435.

4. Создан опытный образец государственного эталона электрической поляризуемости биологических частиц, аттестован государственный эталон единицы величины электрической поляризуемости биологических объектов 1-го разряда (удостоверение государственного эталона физической величины поляризуемости, сертификат калибровки, свидетельство об аттестации государственного эталона единицы электрической поляризуемости). Государственный эталон электрической поляризуемости биологических

объектов 1-го разряда позволит создать метрологическую систему передачи величины поляризуемости в России.

5. Экспериментально доказана и теоретически обоснована нелинейность поляризации эритроцита путём анализа частоты его вращения вокруг собственной оси в неоднородном переменном электрическом поле. Впервые установлено, что нелинейная поляризация эритроцитов человека возникает после превышения трансмембранного потенциала клетки 26,2 мВ.

6. Определены пилотные референтные значения поляризуемости эритроцитов человека с учётом половых и возрастных различий с использованием разработанных подходов.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. В ней изложены основы современной математической теории диэлектрофореза, электроориентации, электроротации клетки. Представлены примеры практического применения неоднородного переменного электрического поля в микробиологии, вирусологии, медицине, диагностике заболеваний человека. Сделан вывод о целесообразности разработки ИВК и перечислены конкретные как фундаментальные, так и практические задачи.

Во второй главе представлен перечень материалов, средств измерений и вспомогательных устройств, входящих в состав измерительно-вычислительного комплекса. Автором приведено описание методик подготовки проб эритроцитов, латексных частиц микронного размера для проведения измерений с помощью ИВК, проведен анализ поступательного, вынужденного возвратно-поступательного движения клетки, деформации клеточного объема, вращения клетки вокруг собственной оси в переменном электрическом поле.

Третья глава непосредственно посвящена разработке измерительно-вычислительного комплекса, состоящего из ряда стандартных измерительных приборов – генератора, усилителя переменного напряжения, микроскопа,

оригинальной измерительной ячейки (патент на полезную модель № 174320), видеокамеры для передачи потока изображений наблюдаемых клеток в компьютер.

В данной главе представлен разработанный государственный эталон физической величины поляризуемости (свидетельство № 467-RA.RU.311735-2019). Эталон изготовлен на основе латексных частиц сферической формы диаметром $\varnothing=5,7\pm 1,5\cdot 10^{-6}$ м из полистирола. Полистирол химически стойкий материал, не растворим в воде имеет плотность, близкую к плотности эритроцитов человека (1050 кг/м^3). Подобные свойства обеспечивают ему высокую стабильность во времени. Следует подчеркнуть, созданный государственный эталон физической величины поляризуемости является значимым событием в масштабе страны.

В четвертой главе представлено теоретическое исследование нелинейной поляризуемости эритроцитов в переменном электрическом поле. На основе вращения клетки вокруг собственной оси доказана нелинейная поляризация эритроцитов. Предложена оригинальная эквивалентная электрическая схема клетки с нелинейным элементом на мембране в виде диода V1. Теоретические положения дополнены собственными экспериментальными данными и общепризнанной информацией о фиксации ионов калия внутри клетки.

В пятой главе приведены пилотные референтные интервалы поляризуемости. Глава обращает на себя внимание прежде всего медицинской направленностью. Измерения и вычисления параметров эритроцитов проводились с помощью ИВК. С целью определения референтных интервалов поляризуемости эритроцитов проводились исследования с привлечением условно здорового населения жителей Октябрьского района г. Новосибирска (347 мужчин и 453 женщины). Анализ данных показал, величины поляризуемости увеличиваются с ростом частоты от 100 до 1000 кГц и меняют знак с отрицательного на положительный во всех возрастных группах.

Поляризуемость эритроцитов для детей и подростков на низких и высоких частотах меньше, чем для людей старшего возраста. Важно отметить, что получено соответствие между экспериментально измеренными и полученными теоретически величинами коэффициента объемной поляризуемости эритроцитов и референтными интервалами объема эритроцитов, определенными с помощью гематологического анализатора. На основании полученных данных предложен пилотный референтный интервал поляризуемости эритроцитов для условно здорового населения октябрьского района г. Новосибирска с учетом половых и возрастных различий.

В заключении приводятся следующие выводы:

1. Создан измерительно-вычислительный комплекс исследования параметров эритроцитов человека в целях медицинской диагностики. Суммарная неопределенность типа Б измерения поляризуемости частиц с помощью ИВК не превышает $\delta(\alpha_{\text{ч}}) \leq 17,3\%$.

2. Разработан оригинальный пакет программного обеспечения для измерительно-вычислительного комплекса исследования клетки. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016618155. 25 мая 2016 г.

3. Разработан способ определения массы мелкодисперсных частиц с помощью измерительно-вычислительного комплекса. Патент РФ № 2614735. Опубл. 28.03.2017, Бюл. № 10.

4. Установлено, что поляризация клетки становится нелинейной в случае превышения напряжения на ее мембране $U_{\text{м}}(t) \varphi = 26,2$ мВ.

5. Разработан образец государственного эталона величины поляризуемости 1-го разряда. Эталон принят межведомственной комиссией, созданной по приказу Росстандарта от 24.11.2016 г. № 1724.

6. Определены пилотные референтные значения поляризуемости эритроцитов с учетом половых и возрастных различий с использованием разработанных подходов.

Замечания по работе

По рассмотренной работе имеются следующие замечания:

1) Автор, не понятно по каким причинам, не уделил в работе внимание Первичной референтной методики измерений поляризуемости биочастиц (эритроцитов), которая аттестована в соответствии с приказом Минпромторга России №4091. По своему статусу, результат является исключительным событием в развитии науки и техники России.

2) В литературном обзоре следовало бы более подробно изложить практику применение комплексов, подобных ИВК, и наблюдаемые тренды их развития.

3) В тексте диссертации имеется опечатки и не совсем точные стилистические обороты. Обращает на себя внимание недостаток написания в тексте диссертации символов скорости и ускорения движения клетки. Вероятно, он связан с переносом текста диссертации из формата Word в формат PDF.

Замечания носят технический характер и не мешают в целом высоко оценить работу Генералова К.В.

Заключение

Представленная работа является значительным шагом вперед в исследовании структурно-функциональных параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля для целей диагностики заболеваний человека. Практическая направленность работы не вызывает сомнений. Считаю, что исследование представляют интерес для специалистов РАН, РАМН, прикладных институтов и учреждений, работающих в области медицины, биологии, а также для предприятий, производящих изделия медицинского назначения и др. Автореферат составлен с соблюдением установленных требований.

Подводя итог, отмечу, что диссертация Генералова Константина Владимировича является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.2.12 - Приборы, системы и изделия медицинского назначения, соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, в которой решена научная задача разработки измерительно-вычислительного комплекса для изучения параметров эритроцитов в медико-биологических исследованиях. Диссертационная работа Генералова К.В. обладает практической ценностью, научной новизной, актуальностью, по содержанию соответствует требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Генералов Константин Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.2.12 – «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».


Официальный оппонент:

Заместитель
Директор
кандидат


й работе –

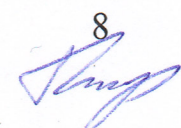
Глухов Александр Викторович
20.12.2023 г.

Подпись Г


Глухов

630082, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Дачная, д. 60.
Акционерное общество «Новосибирский завод полупроводниковых приборов
Восток». Телефон: +7 (383) 226-29-00, e-mail: gluhov@nzpp.ru

Отзыв получен  16.01.2024 Степанов М.А.

8
С отзывом ознакомлен  16.01.2024 Генералов К.В.