ОТЗЫВ
официального оппонента Мачихина Александра Сергеевича
на диссертационную работу Зотова Арсена Кареновича
«Оптические методы мониторинга криодеструкции биологических тканей с использованием сапфировых криоаппликаторов», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8 – Физика конденсированного состояния

Актуальность диссертационного исследования Зотова А.К. обусловлена необходимостью повышения безопасности и эффективности криохирургии — перспективного малоинвазивного метода направленной деструкции патологически изменённых тканей. Криохирургическое воздействие обладает рядом клинических преимуществ, среди которых сокращение сроков реабилитации пациентов и стимуляция иммунного ответа организма.

Вместе с тем широкое клиническое внедрение криодеструкции сдерживается рядом взаимосвязанных проблем. Во-первых, формирование ледяного слоя в биологических тканях характеризуется низкой предсказуемостью вследствие естественной вариабельности их теплофизических параметров. Это увеличивает риск повреждения окружающих здоровых тканей либо неполной деструкции патологического очага. Во-вторых, традиционные металлические криоаппликаторы обладают неоднородным распределением температурного поля на контактной поверхности, подвержены окислению и деформации, характеризуются адгезией биологического материала и имеют ограничения по применяемым методам стерилизации. В-третьих, существующие методы мониторинга и визуализации криодеструкции — ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография, а также термометрия — отличаются высокой стоимостью, сложностью интеграции в хирургический процесс, недостаточной точностью и предъявляют жёсткие требования к материалам криоинструментов. Преодоление этих ограничений является актуальной научно-технической задачей и требует комплексного подхода, включающего разработку новых материалов для криоаппликаторов и создание методов контроля процесса формирования ледяного слоя. Поэтому перспективным направлением является разработка оптических методов анализа криодеструкции и создание криоаппликаторов на основе профилированных кристаллов сапфира. Такие материалы обладают высокой теплопроводностью при криогенных температурах, химической инертностью и оптической прозрачностью, что позволяет совместить криовоздействие с оптическим мониторингом процесса замораживания ткани и повысить эффективность и безопасность криохирургического вмешательства.

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка сокращений и списка использованных источников.

Во **введении** обоснована актуальность избранной темы исследования, сформулированы его цель и задачи, а также положения, определяющие научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Основные научные проблемы, решаемые в диссертационной работе, раскрыты достаточно полно и последовательно. Цель исследования сформулирована корректно и соответствует содержанию выполненных исследований. Поставленные задачи охватывают технологические, физические, математические и экспериментальные аспекты рассматриваемой проблемы.

В **первой главе** представлен обзор литературы, посвященный современным представлениям о механизмах криодеструкции биологических тканей. Автором систематизированы сведения о прямых и косвенных механизмах повреждения клеток, возникающих при воздействии экстремально низких температур, на основании чего сформулированы требования к материалам криоинструментов. Проведен сравнительный анализ свойств материалов, применяемых для изготовления криоинструментов. Результаты анализа свидетельствуют о преимуществах сапфира по теплопроводности при криогенных температурах, химической инертности и биосовместимости. Значительное внимание уделено критическому анализу существующих методов мониторинга и визуализации процесса криодеструкции, включая термометрию, ультразвуковую визуализацию, магнитно-резонансную и компьютерную томографию, а также оптоакустический мониторинг. Автором выявлены ограничения каждого из рассмотренных подходов и обоснована целесообразность применения

оптических методов — анализа интенсивности диффузно рассеянного излучения и терагерцовой импульсной спектроскопии — для контроля процесса криодеструкции.

Вторая глава посвящена выращиванию профилированных кристаллов сапфира, предназначенных для изготовления криоаппликаторов различной геометрии. Подробно рассмотрены методы выращивания с капиллярной подпиткой и некапиллярного формообразования, их технологические особенности и области применения. Особую научную и практическую значимость представляет полученное автором аналитическое описание программного изменения весового сигнала при формировании переходной зоны от трубчатой к монолитной конфигурации методом некапиллярного формообразования. Полученные выражения, основанные на законе Бойля–Мариотта и уравнении сохранения массы, обеспечивают возможность автоматизации процесса выращивания и предотвращения образования газовых включений в объеме кристалла. Выращенные кристаллы характеризуются высоким оптическим качеством, необходимым для реализации функций оптического мониторинга.

В **третьей главе** представлены результаты экспериментального исследования влияния теплофизических характеристик криоаппликаторов на эффективность криодеструкции. Разработан экспериментальный стенд, обеспечивающий измерение температуры модельных сред — фантомов биологических тканей — и размеров формирующегося ледяного слоя в процессе криовоздействия. Проведено сравнительное исследование монолитных криоаппликаторов из сапфира, меди и латуни. Установлено, что сапфировые аппликаторы обеспечивают достижение более низких температур на контактной поверхности и в объеме образца, более высокие скорости охлаждения, а также формирование ледяного слоя большего объема. Дополнительно исследовано влияние однократного криовоздействия на контактные поверхности аппликаторов. Результаты микроскопических исследований свидетельствуют о минимальной адгезии биологического материала к поверхности сапфира, что подтверждает его пригодность для многократной клинической эксплуатации. Выполнено сравнение монолитных и полых сапфировых криоаппликаторов. Показано, что полые конструкции обеспечивают более интенсивное охлаждение на глубине и формирование ледяного слоя большего объема.

В **четвертой главе** представлены результаты разработки и экспериментальной апробации оптических методов мониторинга процесса криодеструкции. На основе диффузионного приближения теории переноса излучения предложена математическая модель, описывающая интенсивность диффузно рассеянного излучения в двухслойной среде в приближении плоскопараллельной геометрии. Модель учитывает как частотно-модулированный, так и стационарный режимы работы источника излучения и послужила физической основой для разработанных в диссертации методов и алгоритмов восстановления толщины ледяного слоя.

Разработаны и изготовлены оригинальные конструкции сапфировых криоаппликаторов с интегрированными оптическими волокнами, обеспечивающие реализацию мониторинга на основе анализа интенсивности диффузно рассеянного излучения. Экспериментальная апробация предложенных методов, выполненная на желатиновых фантомах биологических тканей, подтвердила возможность восстановления толщины ледяного слоя до 8 мм как при использовании частотно-модулированного источника, так и в стационарном режиме.

Метод также апробирован *in vivo* на тканях печени лабораторных крыс. Криодеструкция проводилась на живых животных, после чего ткани извлекались и направлялись на гистологический анализ для контрольного определения толщины ледяного слоя. Полученные результаты удовлетворительно согласуются с данными гистологических измерений при различных длительностях криовоздействия, что свидетельствует о работоспособности предложенного метода в условиях естественной вариабельности оптических свойств биологических тканей.

Кроме того, описан разработанный метод мониторинга толщины ледяного слоя с использованием терагерцовой импульсной спектроскопии, основанный на диэлектрическом контрасте между замороженной и незамороженной тканями. Экспериментальная апробация метода на образцах жировой ткани *ex vivo* продемонстрировала возможность восстановления толщины ледяного слоя до 650 мкм на начальной стадии криодеструкции.

К числу научных результатов, определяющих новизну работы, можно отнести следующие. Предложена математическая модель, описывающая пространственное распределение интенсивности диффузно рассеянного излучения в двухслойной рассеивающей среде в зависимости от расстояния до источника излучения; модель разработана в рамках диффузионного приближения теории переноса излучения. Экспериментально исследованы и количественно оценены временные зависимости температуры фантомов биологических тканей при криодеструкции с использованием сапфировых и металлических криоаппликаторов. Установлено, что сапфировые аппликаторы обеспечивают достижение более низких температур, более высоких скоростей охлаждения и формирование ледяного слоя большего объема по сравнению с медными и латунными аналогами. Разработан метод мониторинга процесса криодеструкции с применением сапфировых криоаппликаторов, основанный на анализе интенсивности диффузно рассеянного излучения и позволяющий восстанавливать толщину ледяного слоя в диапазоне от 1 до 8 мм. Предложен метод мониторинга процесса криодеструкции биологических сред с использованием терагерцовой импульсной спектроскопии, обеспечивающий восстановление толщины ледяного слоя на малых глубинах — до 650 мкм — на начальной стадии криовоздействия. Получены аналитические выражения для программного изменения весового сигнала при формировании переходной зоны полого сапфирового криоаппликатора методом некапиллярного формообразования. Разработаны конструкции сапфировых криоаппликаторов с интегрированными волокнами, обеспечивающие оптический мониторинг процесса криодеструкции.

Основные положения диссертационной работы апробированы на ведущих российских и международных научных мероприятиях и отражены в патенте на изобретение и 9 научных статьях в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

В качестве замечаний по диссертационной работе могу отметить следующее.

1. Представленная математическая модель рассматривает биологическую ткань как однородную (гомогенную) плоскопараллельную среду с усреднёнными оптическими и теплофизическими параметрами. Однако реальная ткань является структурно неоднородной: в ней присутствуют сосуды, жировая и соединительная ткань, зоны различной плотности, кровоснабжения и влажности. Используемое приближение может существенно искажать результаты моделирования, особенно при оценке глубины промерзания, температурных полей и оптических характеристик в области границы замороженной и незамороженной ткани. Необходимо обосновать допустимость такого упрощения либо перейти к многослойной или неоднородной модели с учётом пространственного распределения оптических и теплофизических свойств.
2. Судя по представленным данным, экспериментальные исследования были выполнены только на печени лишь четырех экспериментальных животных (крысах). Это не позволяет оценить вариабельность оптических и теплофизических параметров тканей, воспроизводимость результатов и статистическую значимость полученных зависимостей. Для обоснования применимости метода необходимо увеличить выборку, указать число животных в каждой экспериментальной группе, привести критерии включения и исключения, а также выполнить статистическую обработку результатов с указанием доверительных интервалов или стандартных отклонений. Поэтому перенос полученных результатов на другие органы и ткани, которые могут иметь существенно иные оптические и теплофизические свойства, без дополнительной валидации не является корректным. Целесообразно провести измерения хотя бы на нескольких типах тканей с различной структурой, васкуляризацией и содержанием воды, либо чётко ограничить область применимости разработанного подхода печёночной тканью.
3. В работе недостаточно подробно описано, каким образом оценивалась погрешность измерений толщины ледяного слоя и моделирования. Не указаны источники случайной и систематической погрешности, число повторных измерений, способ расчёта неопределённости, а также вклад каждого фактора — шума регистрирующей системы, неоднородности температуры, вариабельности образцов, погрешности калибровки и неопределённости оптических параметров. Необходимо привести полный бюджет неопределённости и указать, является ли приведённая погрешность стандартным отклонением, доверительным интервалом или оценкой систематической ошибки.

4. Выбор терагерцевой спектроскопии в качестве метода определения толщины ледяного слоя на глубине до 650 мкм требует более подробного обоснования. Необходимо объяснить, почему именно он предпочтительнее по сравнению с уже применяемыми и более доступными методами контроля температуры и глубины замораживания, в частности, ультразвуковой визуализацией и томографическими методами, которые в отличие от терагерцевой спектроскопии, обеспечивают получение изображений - наглядную интерпретацию с пространственным разрешением. Следует показать, в чем состоят преимущества используемого метода: глубине зондирования, чувствительности к фазовому переходу вода–лёд, пространственном разрешении, безопасности, стоимости, времени измерения, возможности встраивания в клинический протокол, совместимости с другим методом, используемым в диссертационном исследовании - анализом интенсивности диффузно рассеянного излучения или в чем-то еще.

Несмотря на указанные недостатки, считаю, что диссертационная работа Зотова Арсена Кареновича «Оптические методы мониторинга криодеструкции биологических тканей с использованием сапфировых криоаппликаторов» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне. В работе получены результаты, имеющие существенное значение для развития физических основ мониторинга криодеструкции биологических тканей и создания медицинских инструментов на основе профилированных кристаллов сапфира. Цели и задачи, сформулированные в диссертации, успешно достигнуты и решены. Автореферат и опубликованные научные статьи в полной мере отражают содержание работы. Диссертация отвечает всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 16.10.2024), и соответствует паспорту научной специальности 1.3.8 – Физика конденсированного состояния. Зотов Арсен Каренович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8 – Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент:
Мачихин Александр Сергеевич
доктор технических наук по специальности 05.11.07 - Оптические и оптико-электронные приборы и комплексы, профессор,
заведующий Лабораторией акустооптической спектроскопии
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Научно-технологический центр уникального приборостроения
Российской академии наук (НТЦ УП РАН),
117342, Россия, Москва, улица Бутлерова, 15
E-mail: machikhin@ntcup.ru,
Телефон: + 7 (495) 333-24-31

«12» ноября 2026 г. А. Мачихин / Мачихин Александр Сергеевич

Согласен на обработку персональных данных

«12» ноября 2026 г. А. Мачихин / Мачихин Александр Сергеевич

Подпись Мачихина А.С. заверяю
Заместитель директора НТЦ УП РАН,
кандидат физико-математических наук _____ / Чуриков Дмитрий Викторович