# ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата физико-математических наук

Белоусова Александра Витальевича

на диссертацию Денисова Романа Андреевича на тему «Нетепловое воздействие мощных электромагнитных импульсов на биологические среды», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4 – Радиофизика

## 1. Актуальность и общая характеристика работы

Диссертация Денисова Р.А. посвящена исследованию эффектов воздействия мощных наносекундных электромагнитных импульсов на биологические среды в экспериментах in vitro и in vivo. Тема актуальна: в зарубежной литературе последних 10–15 лет активно развивается направление наносекундной электропорации и связанных с ней противоопухолевых методов, при этом физические механизмы воздействия в субмикросекундном диапазоне остаются дискуссионными.

Работа содержит 133 страницы, 39 рисунков, 11 таблиц, список литературы из 139 наименований. Состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и благодарностей. Глава 1 — обзор литературы по физике взаимодействия ультракоротких импульсов с биологическими структурами, методам генерации и подачи импульсов, биологическим эффектам. Обзор достаточно полный, но не всегда критичный. Глава 2 — описание экспериментальной установки, построение эквивалентных радиофизических схем для in vitro и in vivo, численное моделирование переходных процессов, оценки трансмембранного потенциала, критических значений поля и энергии, оценка нагрева. Глава 3 — эксперименты in vitro (культура LLC) и in vivo (мыши с саркомой S37 и карциномой LLC), включая комбинированное действие с цисплатином. Структура работы логична для радиофизической работы с биомедицинским приложением.

## 2. Научная новизна и научная значимость

Научная новизна работы заключается в следующем: предложены эквивалентные радиофизические схемы для описания микропланшета с

клеточным раствором и бедра мыши с привитой опухолью при наносекундном импульсном воздействии. Численно показано, что форма импульса на биологической нагрузке меняется с монополярной на биполярную, а амплитуда падает на 1–2 порядка. Продемонстрирован противоопухолевый эффект (ТРО до 81% in vivo, ИП до 90% in vitro) в отсутствие значимого нагрева.

Диссертация Денисова Р.А. представляет собой добросовестное радиофизико-инженерное исследование, содержащее значительный объём экспериментальных данных и демонстрирующее практически важный противоопухолевый эффект. Автор корректно показывает, что классическая электропорация и джоулев нагрев не объясняют наблюдаемые эффекты, что имеет важное методологическое значение для понимания механизмов воздействия.

## 3. Практическая ценность

Работа Денисова Р.А. носит междисциплинарный характер и затрагивает несколько направлений биомедицинской физики. В области противоопухолевой терапии полученные результаты открывают путь к разработке новых методов локального воздействия на новообразования. Продемонстрированный in vivo противоопухолевый эффект в субмикросекундном диапазоне при отсутствии значимого теплового воздействия создаёт физическую основу для нетепловой электропорационной терапии, альтернативной классическим методам с их существенными ограничениями по термическому повреждению окружающих тканей. Это особенно важно для труднодоступных опухолей, где классическая электрохирургия или радиочастотная абляция неприменимы.

Особую ценность представляет исследование комбинированного действия наносекундных импульсов с химиотерапевтическим препаратом цисплатином. Показанный синергетический эффект (ИП до 90% in vitro) позволяет говорить о перспективах создания протоколов электрохимиотерапии, в которых ультракороткие импульсы используются не столько для прямого разрушения клеток, сколько для обратимого повышения проницаемости мембран с целью доставки цитостатиков. Это позволит существенно расширить терапевтическое окно и снизить системную токсичность химиотерапии.

С методической точки зрения значимым результатом является построение эквивалентных радиофизических схем для биологических нагрузок in vitro и in vivo. Эти схемы, несмотря на ряд упрощений, позволяют на этапе проектирования оценивать форму и амплитуду импульса на биологическом объекте, что критически важно для разработки медицинских генераторов наносекундных импульсов. Результаты численного моделирования переходных процессов дают ориентировочные диапазоны параметров, в которых следует искать рабочие режимы воздействия.

Практический потенциал работы определяется также возможностью её использования при создании отечественной приборной базы для наносекундной электропорации. В условиях, когда зарубежные системы (NanoSecond Pulsed Electric Field, nsPEF) представлены единичными исследовательскими образцами, полученные Денисовым Р.А. оценки критических значений поля и энергии, а также данные о биполярной форме импульса на биологической нагрузке, формируют техническое задание для разработки российских генераторов и прикладных электродов.

## 4. Замечания и рекомендации

Несмотря на безусловные достоинства работы необходимо высказать ряд замечаний:

1. Все измерения импульса проводятся на электродах с помощью высоковольтного щупа-делителя (Актаком АСА-6039). Форма и амплитуда импульса непосредственно в объёме биологической среды не измеряются. Более того, моделирование предсказывает падение амплитуды на 1–2 порядка и биполярность импульса. Что происходит внутри биологического объекта — какие поля, какие токи, какие градиенты — остаётся неизвестным. Биологическая нагрузка выступает в роли «чёрного ящика»: на входе электрический сигнал, на выходе — гибель клеток. Промежуточные физические процессы не верифицированы.

2. Эквивалентные схемы построены на упрощённых представлениях. *In vitro*: микропланшет представлен как набор ёмкостей и сопротивлений, значения которых оценены из геометрических соображений с необоснованными численными коэффициентами. Например, $C_1=0.4C_0$, $C_2=2C_0$ — откуда взяты эти коэффициенты?

Указано лишь, что они «выбраны из геометрических соображений с учётом формы микропланшета», но чёткого вывода или обоснования нет. *In vivo*: бедро мыши описано как однородная среда с σ=0,5 См/м и ε=80, что соответствует воде. Однако биологическая ткань — сложная гетерогенная структура (мышцы, жир, кость, соединительная ткань, кровеносные сосуды). В литературе при моделировании на клеточном уровне ткань обычно описывают как параллельное соединение ёмкости клеточных мембран и активного сопротивления цитоплазмы (модель дисперсии α, β, γ). Автор эту модель не использует и не обсуждает. Более того, не учитывается частотная дисперсия в диапазоне 100 МГц – 1 ГГц, что при фронтах 3 нс может давать заметную ошибку.

3. Оценка теплового эффекта: формула (15) на с. 31: $\Delta T = (\sigma E^2 \tau)/(\rho c)$ не учитывает отток тепла. Это означает, что получаемое значение — верхняя граница нагрева, что автором не оговаривается. Применение этой формулы к пачке из миллионов импульсов путём линейного умножения на число импульсов без учёта скважности и теплопроводности физически некорректно. Локальный перегрев не оценивается: вблизи электродов, на границах раздела, в местах неоднородности поля нагрев может быть существенно выше среднего. Отсутствие такого анализа снижает достоверность вывода о «пренебрежимо малом» нагреве.

4. Побочные эффекты: паралич и гибель животных. В таблицах 7 и 8 приведены режимы (400–500 Гц), приводящие к параличу мышц бедра, повреждениям кожи и гибели животных в течение 2 часов – 14 суток. Анализа причин этих эффектов нет. Автор ограничивается констатацией. Это создаёт серьёзную проблему: если метод вызывает параличи и гибель при повышении частоты, необходимо понять — это локальное повреждение (ожог, электропорация нервных волокон) или системная реакция (например, нарушение сердечного ритма, судороги)? Отсутствие хотя бы обоснованных предположений — существенный пробел.

5. Неопределённость в указании параметров. В таблицах 7 и 8 указано «напряжение, кВ» (8, 20, 26, 30 кВ), но не уточнено, идёт ли речь о напряжении на генераторе или на нагрузке. Из моделирования следует, что при 30 кВ на генераторе на нагрузке ~1,7 кВ. Читатель может ошибочно понять, что напряжённость поля в ткани

составляет 20–30 кВ/см, тогда как фактически это ~1,7 кВ/см. Это вводит в заблуждение и требует явной оговорки.

6. Автор указывает, что различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, но конкретные статистические тесты не названы. При выборках n=5 (в ряде случаев n=3) мощность тестов крайне мала. Например, критерий излеченности (КИ = 33%, 2 из 5 мышей) при такой выборке статистически незначим: 95% доверительный интервал по Клопперу–Пирсону составляет до 78%. Для корректного анализа следовало бы использовать непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса) или хотя бы указать доверительные интервалы.

7. Замечания по оформлению:

Не указаны погрешности при оценке ёмкостей $C_1$, $C_2$, $C_3$.

Не расшифрованы сокращения «MD», «SPF» при первом упоминании.

Термин «терапевтический выигрыш» обозначается то как ТВ, то как ТП (с. 117).

Указанные замечания не снижают значимости полученных основных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

## 5. Заключение и общая оценка

Диссертационное исследование Денисова Р.А. представляет собой пример синтеза фундаментальной науки и инженерных решений. Работа является законченным научным исследованием, в котором не только поставлена и решена научная проблема, но и создан конкретный инструментарий для ее практического применения.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Результаты диссертационной работы достаточно широко апробированы и опубликованы в научно-технических сборниках. Автор продемонстрировал глубокое понимание современного состояния проблемы, владение аппаратом

статистической радиофизики и умение получать новые научно обоснованные результаты. Личный вклад соискателя является определяющим на всех этапах исследования.

Выводы диссертации логически вытекают из полученных результатов и аргументированно обоснованы. Работа, ее содержание и оформление полностью соответствуют требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».

Работа соответствует паспорту специальности 1.3.4 - Радиофизика.

Работа удовлетворяет требованиям Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Денисов Р.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4. Радиофизика.

Официальный оппонент Александр Витальевич Белоусов

10.11.2026

Подпись Белоусова АВ подтверждаю
Специалист по кадрам ФБУ Савинова ОВ

УПРАВЛЕНИЕ ПЕРСОНАЛА

Ученая степень: кандидат физико-математических наук; специальность: 01.04.16 – «Физика атомного ядра и элементарных частиц».

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Структурное подразделение: лаборатория №35 радиационной стерилизации и экспериментальных облучений.

Должность: заведующий лабораторией.

Адрес: 123098, Москва, ул. Живописная, д.46

Контакты: +7 (926) 869-35-38, BelousovAV@physics.msu.ru

Список публикаций в области оппонируемой диссертации в рецензируемых научных журналах

1. Климанов В. А., Белоусов А. В., Кирпичев Ю. С., Колыванова М. А., Крусанов Г.
   А., Морозов В. Н., Серикбекова З. К. Некоторые результаты исследования
   характеристик дозиметрических детекторов в малых полях высокоэнергетического тормозного излучения медицинских ускорителей. //Медицинская физика. – 2021. –
   №. 1. – С. 24-24.
2. Kolyvanova M. A, Belousov A.V., Krusanov G.A., Isagulieva A.K., Morozov K.V., Kartseva M.E., Salpagarov M.H., Krivoshapkin P.V., Dement'eva O.V., Rudoy V.M., Morozov V.N. Impact of the spectral composition of kilovoltage x-rays on high-z nanoparticle-assisted dose enhancement //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 11. – С. 6030.
3. Davydov A. S., Belousov A. V., Krusanov G. A., Kolyvanova M. A., Kovalev B. B., Komlev A. S., Krivoshapkin P. V.; Morozov V. N., Zverev, V. I. Promising magnetic nanoradiosensitizers for combination of tumor hyperthermia and x-ray therapy: theoretical calculation //Journal of Applied Physics. – 2021. – Т. 129. – №. 3.
4. Glazunova V. Samunashvili N., Volodina J., Ivanova E., Kartseva M., Dementyeva O., Karandashev V., Belousov A.V., Rudoy V., Kolyvamova M., Shtil A., Morozov V. 46P Gold nanoparticles as radiosensitizers for human colon carcinoma cells //Annals of Oncology. – 2020. – Т. 31. – С. S1231.
5. Юрков Д.И., Сыромуков С.В., Татарский В.В., Иванова Е.С., Хамидуллина А.И., Ястребова М.А., Сысоев В.И., Добров Р.В., Белоусов А.В., Морозов В.Н., Колыванова М.А., Крусанов Г.А., Зверев В.И., Штиль А.А. Уникальный прототип радиотерапевтической установки: p53-независимый антипролиферативный эффект нейтронного облучения //Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2019. – Т. 11. – №. 3 (42). – С. 99-102.