

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО

«Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»
кандидат физико-математических наук



М.В. Демин

«22» марта 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования

«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
(ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»)

по диссертации Зюбина Андрея Юрьевича «Спектрофлуорометрия и
спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света в исследованиях
биомаркеров социально-значимых заболеваний»

на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по
специальности 1.5.2. Биофизика

Тема диссертации утверждена Ученым советом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (далее – БФУ им. И. Канта), протокол № 36 от 18 января 2024 года.

Соискатель Зюбин Андрей Юрьевич окончил ФГОУ ВПО «Российский государственный университет имени Иммануила Канта» в 2008 году по специальности «Радиофизика и электроника». После окончания с отличием магистратуры в 2017 году по направлению 03.04.02 «Физика», был принят на должность младшего научного сотрудника в НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» БФУ им. И. Канта.

В 2018 году защитил кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.05 - Оптика (диссертационный совет Д 212.232.45) на физическом факультете Санкт-

Санкт-Петербургского государственного университета по теме «Спектрально-кинети-ческие исследования фотофизических процессов с участием молекул красителей и биомолекул в присутствии наночастиц серебра», диплом кандидата наук серия КНД № 082468, выдан в соответствии с решением совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, созданного на базе Санкт-Петербургского государственного университета от 28 июня 2018 года № 18.

С 2019 года работает на должностях научного и старшего научного сотрудников научно-образовательного центра «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» БФУ им. И. Канта. С 2021 года также работает в должности доцента образовательно-научного кластера «Институт высоких технологий» в качестве внутреннего совместителя. С 2022 года работает в должности заведующего лабораторией математического моделирования оптических свойств наноматериалов в качестве внутреннего совместителя.

Диссертация «Спектрофлуорометрия и спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света в исследованиях биомаркеров социально-значимых заболеваний» на соискание ученой степени доктора физико-математических наук была выполнена на базе образовательно-научного кластера «Институт высоких технологий» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (далее – БФУ им. И. Канта), г. Калининград.

Научный консультант – Лаврова Анастасия Игоревна, доктор физико-математических наук, директор Центра нелинейной химии БФУ им. И. Канта, ведущий научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России представила положительный отзыв о диссертации и соискателе. Научный консультант утвержден Ученым советом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, протокол № 36 от 18 января 2024 года.

Научную экспертизу диссертация проходила на заседании Экспертной комиссии при образовательно-научном кластере «Институт высоких технологий».

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение.

Заключение

Актуальность работы обусловлена применением современных оптических методов исследований для решения биофизических задач. В работе показано, что настраиваемые оптические свойства наночастиц металлов, способных к генерации плазмонного резонанса, используются в исследованиях разнообразных биологических субстанций средствами спектроскопии, задачах биовизуализации и фототермической терапии. Оптические свойства плазмонных наночастиц,

вблизи которых может индуцироваться эффект плазмонного резонанса, позволяют эффективно применять их в методах флуоресцентной и колебательной спектроскопии, в том числе для неинвазивного безметочного анализа биологических молекул. В последние десятилетия спектроскопия комбинационного рассеяния света (КРС) и гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) активно применяется в мировой науке для экспресс-диагностики и безметочного исследования структурных особенностей биомолекул. Такие подходы позволяют исследователям быстро, неинвазивно, с высокой степенью чувствительности и точности, получать спектральную информацию, в том числе от исследуемых объектов макроскопического масштаба, например, бактериальных клеток и клеток крови. Методы, основанные на металл-усиленной флуоресценции и колебательной спектроскопии, успешно используются для целей лекарственного мониторинга, анализа раковых клеток, анализа клеточных механизмов. В последнее время ведутся исследования широкого спектра бактериальных клеток, успешно реализуются методики дифференциации различных культур бактерий. Спектроскопия ГКРС применяется для анализа бактериальных клеток: *K. pneumonia*, *E. coli*, *S. cohnii*, *Brucella*, *S. typhimurium*, *S. aureus* и других. Наблюдаются попытки применения ГКР-спектроскопии и для исследований и бактериальных клеток микобактерий туберкулеза. В подавляющем большинстве данные исследования направлены на дифференциацию видов туберкулезных бактерий, выявление межвидовых различий штаммов туберкулеза или сравнение туберкулезных и нетуберкулезных штаммов. С другой стороны работы по применению ГКР-спектроскопии проводятся и в сфере сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются ведущей причиной смертности на глобальном уровне в течение последних двух десятилетий во всем мире. Общее количество случаев ССЗ удвоилось с 271 млн. в 1990 г. до 523 млн. в 2019 г., а число смертей от ССЗ увеличилось с 12,1 млн. в 1990 г. до 20,5 млн. в 2023 г. Процесс тромбообразования играет важнейшую роль в выявлении, диагностике и лечении ССЗ и является объектом пристального внимания ученых всего мира. Исследование тромбоцитов и их структурных изменений под влиянием внутренних и внешних факторов на сегодняшний день является и остается актуальной задачей. Активация тромбоцитов считается ключевым моментом в патогенезе ССЗ и его осложнений; поэтому ингибирование рецепторов, ответственных за агрегацию тромбоцитов, является важнейшей задачей в процессе лечения и профилактики ССЗ. Показано, что спектроскопия комбинационного рассеяния света и ГКРС могут быть очень информативными для исследования молекулярной структуры тромбоцитов, в частности для анализа молекулярных компонентов, таких как аминокислоты,

белки, липиды, могут дать представление о структуре тромбоцитов и их спектральном ответе на антитромбоцитарную терапию, которая является ключом к подходам персонализированной медицины.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о биомаркерах, характеризующие молекулярные изменения, связанные с тромбоцитарной агрегацией, состоянием тромбоцита, а также антибиотикорезистентностью микобактерий туберкулеза, включая следующие результаты:

- Впервые было выполнено определение спектральных внутриштаммовых различий клеточной стенки MbT для Beijing spp. с различной степенью лекарственной устойчивости и места локализации, в том числе на единичных клетках, базирующееся на спектральном анализе молекулярных изменений компонентов структуры клеточной стенки микобактерии в результате действия лекарственных препаратов.

- Впервые функциональное состояние тромбоцитов периферической крови было сопоставлено с детальными характеристиками спектров КР и ГКР на основе новых методов, оптимизирующих их регистрацию.

- Потенциальные маркеры антибиотикорезистентности получили новое объяснение на основе детально изученных спектров КР и ГКР рассеяния клеток микобактерий туберкулеза (в том числе одиночных) с различной степенью антибиотикорезистентности.

- Уточнены молекулярно-биологические характеристики выявленных биомаркеров, связанных с антибиотикорезистентностью и механизмами связывания лекарственных препаратов с мишенями. Данные характеристики были определены на основе интеграции экспериментальных результатов и математического моделирования колебательных спектров комбинационного рассеяния света (КРС) биомолекул, входящих в состав клеточной стенки микобактерий и рецептора тромбоцита.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные экспериментальные и теоретические результаты представляют собой новые подходы к анализу молекулярной структуры рецепторов тромбоцитов, маркеров антибиотикорезистентности клеток *E.coli* и *M.tuberculosis*. Полученные новые фундаментальные результаты с применением КР- и ГКР-спектроскопии, флуоресцентной спектроскопии (в том числе с временным разрешением) для исследований комплексов НЧ со сложными объектами на примере тромбоцитов, которые могут быть положены в основу разработки оптических сенсоров для целей диагностики состояния клеток крови человека.

Практическая значимость работы также заключается в получении новых результатов, по данным КР спектроскопии о биомаркерах антибиотикорезистентности, определяющих внутриштаммовые различия пекинского штамма микобактерий, а также состояния рецепторов тромбоцитов.

О востребованности результатов свидетельствуют публикации в рецензируемых научных журналах российских и зарубежных издательств. Работы, изложенные в диссертации, осуществлялись при поддержке следующих проектов: проект государственного задания Минобрнауки "Спектрально-кинетические исследования плазмонного взаимодействия наночастиц металлов с органическими молекулами и квантовыми точками в различных средах", проект ФЦП № 14.575.21.0073 "Исследования и разработки" по теме "Разработка тест-систем для индивидуализации лекарственной терапии острых лимфобластных лейкозов у детей на основе профилирования протеома лимфобластов и генетических детерминант системы детоксикации", грант для молодых исследователей в рамках программы повышения конкурентоспособности ведущих университетов «Программа 5-100», № 2016-01/5-100 "Исследование механизмов возникновения раннего апоптоза методом конфокальной спектроскопии комбинационного рассеяния", проект базовой части государственного задания № 3.5022.2017/БЧ "Исследование фотофизических процессов с участием молекул органолюминофоров и наночастиц в испаряющейся капле биологической жидкости" (2017-2019), инициативный проект "Исследование штаммов деактивированных *Mycobacterium tuberculosis* оптико-спектральными методами" № 7.52.634.2017, в коллаборации с СПбГУ, НИИ Фтизпульмунологии Минздрава РФ, грант РНФ № 19-72-00004 "Фундаментальные основы создания нового метода экспресс-оценки лекарственной чувствительности бактерий туберкулеза на основе спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния", грант РНФ № 19-15-00132 "Оценка возможности использования спектроскопии комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния тромбоцитов периферической крови для персонализации антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний", грант Совета по грантам Президента РФ для молодых кандидатов наук № МК-1056.2019.2 "Разработка физических основ создания биосовместимых и биodeградируемых «умных» нанокомплексов для антитромбоцитарной терапии", проект по созданию центров математического превосходства НОМЦ «Северо-Западный центр математических исследований имени Софьи Ковалевской» (2021-2024 гг.).

Методология и методы исследования

Для расчёта напряженности электрического поля и теоретических значений ГКР вблизи НЧ было применено численное моделирование методом FDTD с применением программного обеспечения ANSYS Lumerical FDTD Solutions. Получение коллоидных золотых металлических НЧ различной геометрии производилось химическим способом. Сферические платиновые и золотые НЧ были получены в работе методом лазерной абляции в жидкости на фемтосекундной лазерной установке TETA-X, AVESTA. Спектры поглощения наночастиц были исследованы на спектрофотометре Shimadzu UV-2600. Размеры синтезированных НЧ были исследованы методом фотонной корреляционной спектроскопии на установках Photocor Complex и Photocor Compact-Z. Для исследования морфологии поверхностей с адсорбированными на них НЧ была применена двулучевая электронно-ионная система сверхвысокого разрешения Cross Beam XB 540. Для регистрации спектров и кинетики флуоресценции комплекса «НЧ-флуорофор/тромбоцит» использовался спектрофлуориметр Fluorolog-3. Для расчёта квантового выхода была использована приставка Quanta-φ F-3029 Integrating Sphere для спектрофлуориметра Fluorolog-3. Исследование клеток микобактерий проводилось на спектрометре Renishaw Virsa, исследование тромбоцитов выполнялось на спектрометре комбинационного рассеяния света Centaur U. Исследование клеток микобактерий выполнялось с использованием спектрометров KPC Renishaw Centerra и Horiba Labram 800. Первичная обработка полученных данных производилась с помощью программного обеспечения Origin Pro и ImageJ. Расчет колебательных спектров аминокислот, метаболитов проводилось в программной среде Gaussian 16 и пакете GaussView методом DFT.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменения биохимического состава клеточной мембраны тромбоцитов могут быть установлены на основе спектрального анализа с применением метода гигантского комбинационного рассеяния света на длине волны возбуждения 532 нм по изменениям в установленном наборе линий комбинационного рассеяния света – биохимических маркеров, специфичных для белков, липидов и аминокислот.
2. Биомаркеры метилированных ДНК и РНК, а также резистентности глутатиона и 5-метилцитозина могут служить потенциальными биомаркерами антибиотикорезистентности, идентифицируемыми посредством спектрального анализа с применением метода гигантского комбинационного рассеяния света на длине волны возбуждения 785 нм.
3. Биомолекулярная интерпретация результатов спектральных экспериментальных данных по комбинационному рассеянию света может быть улучшена с при-

менением квантово-механического расчета методом DFT спектров, отражающих связывание элементов рецептора P2Y₁₂ и фермента COX-1 с тиоловым метаболитом клопидогреля и аспирином соответственно, а составляющих клеточной стенки микобактерии.

4. Биохимические маркеры антибиотикорезистентности, в том числе на уровне одиночных клеток, могут быть установлены методом спектральной дифференциации микобактерий туберкулеза с применением комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния света при возбуждении на линиях 532 нм и 785 нм.

5. Диагностика физиологического состояния тромбоцитов может результативно проводиться с использованием классификатора на основе алгоритмов машинного обучения, примененного к массивам спектров комбинационного рассеяния света, полученных для тромбоцитов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Личное участие в разработке проблемы

Автором диссертационной работы лично было получено большинство экспериментальных результатов, в том числе в рамках сотрудничества при реализации грантов и научных проектов. Автор принимал непосредственное участие при выдвижении научных гипотез и их проверки, а также получал, обрабатывал, анализировал полученные данные, готовил публикации в рецензируемых научных изданиях. Экспериментальные исследования проводились на базе научно-образовательного центра «Фундаментальная и прикладная фотоника», ресурсного центра «Оптические и лазерные методы исследования вещества» Санкт-Петербургского государственного университета. В теоретических исследованиях автор анализировал и интерпретировал данные расчетов соавторов статей с точки зрения биофизики. Теоретические исследования проводились на базе лаборатории математического моделирования оптических свойств наноструктур НОМЦ «Северо-Западный математический центр имени Софьи Ковалевской». Подготовка биологических образцов микобактерий осуществлялась соавторами-микробиологами на базе СПб НИИ Фтизиопульмонологии, а тромбоцитов на базе Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

По результатам исследований в рамках темы диссертации опубликованы 56 исследовательских работ, из них 22 – статей в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science/Scopus, 19 работ опубликованы в сборниках трудов международных и всероссийских научных конференций и симпозиумов. Зарегистрировано 4 патента РФ на изобретение, 11 свидетельств о государственной регистрации программ ЭВМ и баз данных.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных научно-технических конференциях и симпозиумах: SPIE Photonics Europe 2020 (Digital Forum, Страсбург, Франция, 2020), The International Society for Optical Engineering (Ханжоу, Китай, 2019, 2021, 2022, 2023, 2024), IV международный Балтийский морской форум (Калининград, 2016, 2017, 2020), VI Международная молодежная научная школа-конференция, посвященная 75-летию НИЯУ МИФИ и 95-летию академика Н.Г. Басова (Москва, 2017), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2019), XXX Симпозиум «Современная химическая физика» (Туапсе, 2018, 2021, 2022, 2023, 2024), 23-я ежегодная конференция Saratov Fall Meeting SFM (Саратов, 2019, 2021, 2022), XXXI Международная школа-симпозиум по голографии, когерентной оптике и фотонике (Екатеринбург, 2019), 7 Урало-Сибирский семинар «Спектроскопия комбинационного рассеяния света» (Екатеринбург, 2021), XXXII международная школа-симпозиум по голографии, когерентной оптике и фотонике (Санкт-Петербург, 2022).

Автор был отмечен лучшим докладом (1 место) в секции «Физика» (подсекция «Оптика») на Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2019» (Москва, 2019), являлся лауреатом (2 место) секция «Физика и астрономия» III Всероссийского молодежного научного форума «Наука будущего - наука молодых», Лауреат конкурса молодых исследователей "Научная молодость" БФУ им. И. Канта (2017).

Внедрение в практику

Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе «Избранные главы оптики и фотоники», читаемого для обучающихся в магистратуре студентов физиков, а также в рамках подготовки кадров высшей квалификации в рамках научных тем работ бакалавров, магистров, аспирантов. Полученные результаты легли в основу разработки портативных приборов для целей терапевтического лекарственного мониторинга, а также прогнозирования рисков назначаемой терапии. Такие решения сейчас разрабатываются научной группой на базе БФУ им. И. Канта в настоящее время.

Список публикаций автора по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Zyubin A.**, Rafalskiy, V., Lopatin, M., Demishkevich, E., Moiseeva, E., Matveeva, K., Kon I., Khankaev A., Kundalevich A., Butova V., Lipnevich L., Lyatun I., Samusev I. & Bryukhanov, V. Spectral homogeneity of human platelets investigated by SERS //PLOS ONE. – 2022. – T. 17. – №. 5. – C. e0265247. **K1**
2. Kundalevich, A., Kapitunova, A., Berezin, K., **Zyubin, A.**, Moiseeva, E., Rafalskiy, V., & Samusev, I. Raman spectra simulation of antiplatelet drug-platelet interaction using DFT //Scientific Reports. – 2024. – T. 14. – №. 1. – C. 1445. **K1**
3. Matveeva K., **Zyubin A.**, Demishkevich E., Rafalskiy V., Moiseeva E., Kon I., Kundalevich A., Butova V., Samusev, I. Spectral and time-resolved photoluminescence of human platelets doped with platinum nanoparticles //PLOS ONE. – 2021. – T. 16. – №. 9. – C. e0256621. **K1**
4. Matveeva K., **Zyubin A.**, Ognedyuk A., Demishkevich E., Kon I., & Samusev I. Photophysical properties of Au and Au@SiO₂ Nanoparticle-Dye Complexes in Mesoporous Silica Matrices for Theranostics Purposes //Romanian Journal of Physics. – 2021. – T. 66. – №. 7-8. **K1**
5. **Zyubin A.**, Kon, I., Tcibulnikova A., Matveeva K., Khankaev A. Numerical FDTD-based simulations and Raman experiments of femtosecond LIPSS //Optics Express. – 2021. – T. 29. – №. 3. – C. 4547-4558. **K1**
6. **Zyubin A.**, Rafalskiy V., Tcibulnikova A., Moiseeva E., Matveeva K., Tsapkova A., Lyatun I., Medvedskaya P., Samusev I., Demin M. Surface-enhanced Raman spectroscopy for antiplatelet therapy effectiveness assessment //Laser Physics Letters. – 2020. – T. 17. – №. 4. – C. 045601. **K1**
7. **Zyubin A.**, Rafalskiy V., Tcibulnikova A., Matveeva K., Moiseeva E., Tsapkova A., Samusev I., Bryukhanov V., Demin M. Dataset of human platelets in healthy and individuals with cardiovascular pathology obtained by Surface-enhanced Raman spectroscopy //Data in brief. – 2020. – T. 29. – C. 105145. **K1**
8. Lavrova A. I., **Zyubin A. Y.** Dogonadze, M. Z., Borisov, E. V., Samusev, I., & Postnikov, E. B. Surface-enhanced Raman spectroscopy reveals structure complexity difference in single extrapulmonary Mycobacterium tuberculosis bacteria with different drug resistance //Results in Physics. – 2023. – T. 44. – C. 106106. **K1**
9. Byuchkova Y. A., **Zyubin A.Y.**, Rafalskiy V.V., Moiseeva E.M., Samusev I.G. Mathematical Analysis of Raman Spectra Data Arrays Using Machine Learning Algorithms //Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2023. – T. 9. – №. 2. – C. 020308. **K1**
10. Rafalskiy, V. V., **Zyubin, A. Y.**, Moiseeva, E. M., Kupriyanova, G. S., Mershiey, I. G., Kryukova, N. O., Igor I. Kon , Ilya G. Samusev , Yana D. Belousova and

- Svetlana A. Doktorova Application of vibrational spectroscopy and nuclear magnetic resonance methods for drugs pharmacokinetics research //Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2022. **K1**
11. Kon I., **Zyubin A.**, Samusev I. FDTD Simulations of Shell Scattering in Au@ SiO₂ Core–Shell Nanorods with SERS Activity for sensory purposes //Nanomaterials. – 2022. – T. 12. – №. 22. – C. 4011. **K1**
 12. **Zyubin A.**, Lavrova A., Manicheva O., Dogonadze M., Belik V., Samusev I. Raman spectroscopy for glutathione measurements in Mycobacterium tuberculosis strains with different antibiotic resistance //Journal of Raman Spectroscopy. – 2021. – T. 52. – №. 9. – C. 1661-1666. **K1**
 13. Postnikov, E. B., Lebedeva, E. A., **Zyubin, A. Y.**, & Lavrova, A. I. The Cascade Hilbert-Zero Decomposition: A Novel Method for Peaks Resolution and Its Application to Raman Spectra //Mathematics. – 2021. – T. 9. – №. 21. – C. 2802. **K1**
 14. Kon I., **Zyubin A.**, Samusev I. FTDT simulations of local plasmonic fields for theranostic core-shell gold-based nanoparticles //JOSA A. – 2020. – T. 37. – №. 9. – C. 1398-1403. **K1**
 15. **Zyubin A.**, Lavrova, A., Manicheva, O., Dogonadze, M., Belik, V., Demin, M., Samusev, I. The cell-wall structure variation in Mycobacterium tuberculosis with different drug sensitivity using Raman spectroscopy in the high-wavenumber region //Laser Physics Letters. – 2020. – T. 17. – №. 6. – C. 065602. **K1**.
 16. Rafalsky, V.V., **Zyubin, A.Yu.**, Moiseeva, E.M., Samusev, I.G. Prospects for Raman spectroscopy in cardiology //Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2020. – T. 19. – №. 1. – C. 70-77. **K1**
 17. **Zyubin, A.**, Lavrova, A., Manicheva, O., Dogonadze, M., Belik, V., & Samusev, I. et al. Raman spectroscopy reveals M. tuberculosis strains with different antibiotic susceptibility //Laser Physics Letters. – 2019. – T. 16. – №. 8. – C. 085602. **K1**
 18. **Zyubin, A.**, **Lavrova, A.**, Manicheva, O., Dogonadze, M., & Samusev, I. Dataset of single Mycobacterium tuberculosis bacteria cells with different antibiotic susceptibility obtained by Raman spectroscopy //Data in brief. – 2018. – T. 21. – C. 2430-2434. **K1**
 19. **Zyubin, A. Y.**, Kon, I. I., Poltorabatk, D. A., & Samusev, I. G et al. FDTD simulations for rhodium and platinum nanoparticles for UV plasmonics //Nanomaterials. – 2023. – T. 13. – №. 5. – C. 897. **K1**
 20. Demishkevich, E., **Zyubin, A.**, Seteikin, A., Samusev, I., Park, I., Hwangbo, C. K., ... & Lee, G. J et al. Synthesis Methods and Optical JЧ-TBing Applications of Plasmonic Metal Nanoparticles Made from Rhodium, Platinum, Gold, or Silver //Materials. – 2023. – T. 16. – №. 9. – C. 3342. **K1**

21. Zyubin A, Lavrova A, Dogonadze M, Borisov E, Postnikov EB. 2025. Single-cell analysis of Mycobacterium tuberculosis with diverse drug resistance using surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) PeerJ 13:e18830. **K1**
22. Kundalevich, A., Kapitonova, A., **Zyubin, A.**, & Samusev, I. Raman spectra DFT simulation of M. Tuberculosis cell wall components //Journal of Molecular Structure. – 2025. – T. 1326. – C. 141051. **K1**

*Статьи в сборниках материалов конференций, представленных в изданиях, индексируемых
международными базами данных научного цитирования Web of Science
и/или Scopus:*

1. **Zyubin, A.**, Lavrova, A., Postnikov, E., Dogonadze, M., Demishkevich, E., Kundalevich, A., & Samusev, I. et al. Raman spectroscopy experimental spectrum analysis for identification in Mycobacterium tuberculosis strains with different drug resistance //Optics in Health Care and Biomedical Optics XI. – SPIE, 2021. – T. 11900. – C. 483-487.
2. Matveeva, K. I., **Zyubin, A. Y.**, Demishkevich, E. A., Rafalskiy, V. V., Moiseeva, E. M., Kon, I. I., ... & Samusev, I. G. Application of the spectrofluorimetric research method to study the complexes «Pt NPs-platelets» //Optics in Health Care and Biomedical Optics XI. – SPIE, 2021. – T. 11900. – C. 476-482.
3. Kon, I. I., **Zyubin, A. Y.**, Seteikin, A. Y., & Samusev, I. G. FDTD simulations field on gold nanoparticles and silver nanorods //Plasmonics VI. – SPIE, 2021. – T. 11904. – C. 139-145.
4. Kon I. I., **Zyubin A. Y.**, Samusev I. G. FDTD simulations of local plasmonic fields for gold surfaces fabricated by femtosecond laser ablation method //Advanced ЛЧ-ТБor Systems and Applications X. – SPIE, 2020. – T. 11554. – C. 254-259.
5. **Zyubin, A. Y.**, Matveeva, K. I., Kon, I. I., Kalinnikov, D. S., Shevchenko, M. A., & Samusev, I. G. et al. New method of SERS-active gold surfaces fabrication for bacterial cells Raman analysis //Nanophotonics VIII. – SPIE, 2020. – T. 11345. – C. 236-241.
6. Matveeva, K. I., **Zyubin, A. Y.**, Demishkevich, E. A., Lipnevich, L. L., Kundalevich, A. A., & Samusev, I. G. et al. ЛЧ-ТБing solutions for SERS applications using gold nanoparticle modified quartz surfaces //Nanophotonics VIII. – SPIE, 2020. – T. 11345. – C. 224-229.
7. **Zyubin, A. Y.**, Rafalskiy, V. V., Matveeva, K. I., Moiseeva, E. M., Tsapkova, A. A., Demishkevich, E. A., ... & Bryukhanov, V. V. Photophysical properties of nanoparticle-dye-protein complexes for fluorescent labeling purposes //Plasmonics V. – SPIE, 2020. – T. 11557. – C. 115570F.

8. Kon I. I., **Zyubin A. Y.**, Samusev I. G. Numerical simulations of local plasmonic field distortion for multimodal core-shell gold-based nanoparticles //Advanced JИЧ-TBor Systems and Applications X. – SPIE, 2020. – T. 11554. – C. 88-93.
9. **Zyubin, A. Y.**, Rafalskiy, V. V., Tcibulnikova, A. V., Matveeva, K. I., Moiseeva, E. M., Kolosova, V. V., ... & Samusev, I. G et al. Single human platelet study using surface-enhanced Raman spectroscopy as a perspective tool for antiplatelet therapy effectiveness prediction //Optics in Health Care and Biomedical Optics IX. – SPIE, 2019. – T. 11190. – C. 37-42.
10. **Zyubin, A. Y.**, Matveeva, K. I., Kalinnikov, D. S., & Samusev, I. G. et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of organoluminophores adsorbed on quartz surfaces modified by hydrosols of silver and gold nanoparticles //Plasmonics IV. – SPIE, 2019. – T. 11194. – C. 40-45.
11. **Zyubin, A. Y.**, Alexandrov, K. Y., Matveeva, K. I., & Samusev, I. G et al. Plasmon-enhanced fluorescence of nanoparticle-dye-protein complex as perspective approach for increase in fluorescent labeling effectiveness //Nanophotonics and Micro/Nano Optics V. – SPIE, 2019. – T. 11193. – C. 42-48.
12. Lazareva, E. N., **Zyubin, A. Y.**, Samusev, I. G., Slezhkin, V. A., Kochubey, V. I., & Tuchin, V. V. et al. Refraction, fluorescence, and Raman spectroscopy of normal and glycated hemoglobin //Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI. – SPIE, 2018. – T. 10685. – C. 636-643.
13. Konstantinova, E. I., **Zyubin, A. U.**, Slezhkin, V. A., Samusev, I. G., & Bryukhanov, V. V. et al. Raman spectroscopy study of the optical properties of human serum albumin with dye aqueous solution droplet in presence of silver nanoparticles //Nanophotonics VII. – SPIE, 2018. – T. 10672. – C. 138-143.
14. Konstantinova, E., **Zyubin, A.**, Moiseeva, E., Matveeva, K., Slezhkin, V., Samusev, I., & Bryukhanov, V. Application of quantum dots CdZnSeS/ZnS luminescence, enhanced by plasmons of silver rough surface for detection of albumin in blood facies of infected person //Biophotonics—Riga 2017. – SPIE, 2017. – T. 10592. – C. 62-68.
15. Postnikov, E. B., Lebedeva, E. A., **Zyubin, A. Y.**, & Lavrova, A. I. et al. Computational implementation of the Cascade Hilbert-Zero Decomposition and perspectives of its applications for biophysical signal processing //Computational Biophysics and Nanobiophotonics. – SPIE, 2022. – T. 12194. – C. 18-28.
16. Kon I., **Zyubin A.**, Samusev I. Numerical FDTD-based simulations for SERS-active planar plasmonic surfaces //Proc. of SPIE Vol. – 2022. – T. 12322. – C. 1232210-1.
17. Zyubin A., Lavrova A., Samusev I. SERS mapping of Mycobacterium tuberculosis single-cell with different drug resistance //Nanophotonics and Micro/Nano Optics IX. – SPIE, 2023. – T. 12773. – C. 99-101.

18. Kon I., Zyubin A., Samusev I. Numerical FDTD-based simulations for SERS-active planar plasmonic surfaces //Nanophotonics, Micro/Nano Optics, and Plasmonics VIII. – SPIE, 2023. – Т. 12322. – С. 223-227.
19. Kundalevich A., Zyubin A., Samusev I. DFT simulations of mycobacterium tuberculosis cell wall components //Optics in Health Care and Biomedical Optics XIII. – SPIE, 2023. – Т. 12770. – С. 127703A.

*Патенты и свидетельства о государственной регистрации программ
ЭВМ*

1. Патент на изобретение РФ № RU 2 708 546 С1. **Зюбин А. Ю.**, Константинова Е. И., Слежкин В. А., Матвеева К. И., Самусев И. Г., Демин М. В., Брюханов В. В. Способ получения усиленного сигнала комбинационного рассеяния света от молекул сывороточного альбумина человека в капле жидкости // *Патент России* № 2708546. 2019. Бюл. № 34. 2019 г.
2. Патент на изобретение РФ № RU 2 720 075 С1. **Зюбин А. Ю.**, Матвеева К. И., Самусев И. Г., Демин М. В. Оптический сенсор с плазмонной структурой для определения химических веществ низких концентраций и способ его получения // *Патент России* № 2720075. 2019. Бюл. № 12. 2020 г.
3. Программа ЭВМ № RU 2020665579. Кон И.И., **Зюбин А.Ю.**, Самусев И.Г. Программа ЭВМ для расчета теоретических значений усиления сигнала комбинационного рассеяния света для золотых наноструктурированных поверхностей // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 202066557. Бюл. № 12. 27.11.2020 г.
4. Программа ЭВМ № RU 2020666053. Кон И.И., **Зюбин А.Ю.**, Самусев И.Г. Программа для расчета теоретических значений усиления сигнала комбинационного рассеяния света для золотых частиц сферической формы размером 10-100 нм // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2020666053. Бюл. № 12. 04.12.2020 г.
5. Программа ЭВМ № RU 2022668593. Кон И.И., **Зюбин А.Ю.**, Полторабатько Д.А., Самусев И.Г. Программа для расчета теоретических параметров электрического поля вблизи нанозвезд золота в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2022668593. Бюл. № 10. 10.10.2022 г.
6. Программа ЭВМ № RU 2022619698. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Самусев И.Г. Программа формирования массивов спектральных данных комбинационного рассеяния света // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2022619698. Бюл. № 6. 24.05.2022 г.
7. Программа ЭВМ № RU 2022615370. Кон И.И., **Зюбин А.Ю.**, Самусев И.Г. Программа для расчета теоретических значений усиления сигнала комбинационного рассеяния света для золотых наноструктурированных поверхностей // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2022615370. Бюл. № 12. 27.11.2022 г.

- национного рассеяния света вблизи многослойных сфероидальных наночастиц золота с кремнеземной оболочкой // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2022615370. Бюл. № 4. 30.03.2022 г.
8. Патент на изобретение РФ № RU 2 788 479 С1. **Зюбин А. Ю.**, Рафальский В.В., Моисеева Е.М., Матвеева К.И., Кон И.И., Демишкевич Е.А., Кундалевич А.А., Ефтифеев Д.О., Ханкаев А.А., Цибульников А.В., Самусев И.Г., Брюханов В.В. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для усиления комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека и способ его получения // *Патент России* № 2788479. Бюл. № 2. 19.01.2023 г.
9. Патент на изобретение РФ № RU 2 787 689 С1. **Зюбин А. Ю.**, Матвеева К.И., Демишкевич Е.А., Кундалевич А.А., Зозуля А.С., Самусев И.Г. Оптический сенсор для тушения флуоресценции оптически активных аминокислот тромбоцитов и способ его получения // *Патент России* № 2787689 С1. Бюл. № 2. 11.01.2023 г.
10. Программа ЭВМ № RU 2023618212. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Моисеева Е.М., Рафальский В.В. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2023618212. Бюл. № 4. 20.04.2023 г.
11. База данных № RU 2024622816. **Зюбин А.Ю.**, Демишкевич Е.А., Моисеева Е.М., Рафальский В.В., Самусев И.Г., Цапкова А.А. База данных «База данных спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов здоровых добровольцев» // *Свидетельство о государственной регистрации базы данных* № 2024622816. Бюл. № 7. 27.06.2024 г.
12. Программа ЭВМ № RU 2023618212. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Моисеева Е.М., Рафальский В.В. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2023618212. Бюл. № 4. 20.04.2023 г.
13. Программа ЭВМ № RU 2023618212. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Моисеева Е.М., Рафальский В.В. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ* № 2023618212. Бюл. № 4. 20.04.2023 г.
14. Программа ЭВМ № RU 2023618212. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Моисеева Е.М., Рафальский В.В. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека // *Свидетельство о*

государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023618212. Бюл. № 4. 20.04.2023 г.

15. Программа ЭВМ № RU 2023618212. Бычкова Я.А., **Зюбин А.Ю.**, Моисеева Е.М., Рафальский В.В. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023618212*. Бюл. № 4. 20.04.2023 г.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.2. «Биофизика» (отрасль науки - физико-математические) по направлению исследований п.1.2 «Молекулярная биофизика: физика белка; физика нуклеиновых кислот; физика биологических мембран», п.1.4 «Медицинская физика», п.4 «Теоретическое и экспериментальное исследование физических процессов, протекающих в биологических системах разного уровня организации, в том числе исследование воздействия различных видов излучений и других физических факторов на биологические системы».

Диссертационная работа свободная от прав третьих лиц и неправомерных заимствований.

Общая оценка диссертации. Диссертация Зюбина Андрея Юрьевича «Спектрофлуорометрия и спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света в исследованиях биомаркеров социально-значимых заболеваний» направлена на выявление биомаркеров социально-значимых заболеваний человека при неинвазивном исследовании бактериальных клеток и клеток тканей человека, с применением плазмонных наноструктур, усиливающих регистрируемый сигнал, применения метода ГКРС и спектрофлуорометрии, а также методов машинного обучения для дифференциации состояний таких клеток, базирующихся на особенностях их молекулярной структуры.

Автором убедительно обоснованы цель и задачи исследования, которые четко сформулированы и решены в процессе работы.

Для реализации поставленных задач автор использовал современные методы исследования. Обоснованность и достоверность результатов обеспечена применением методов лабораторной и инструментальной диагностики, статистическим анализом, в т.ч. с использованием метода машинного обучения, а также достаточной выборкой пациентов. Выявленные закономерности являются статистически обоснованными. Выводы логически вытекают из результатов исследования, подтверждены данными статистического анализа. Содержание диссертации соответствует цели исследования и имеют существенное практическое

значение. Работа обладает высокой степенью актуальности, новизны и отличными перспективами внедрения.

Диссертационная работа выполнена на высоком уровне с применением современных методов теоретического и экспериментального исследования. Положения и основные результаты диссертационной работы полностью отражены в опубликованных статьях и материалах научных конференций. Диссертация удовлетворяет требованиям пп. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 № 842.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Заключение принято на заседании Экспертной комиссии при образовательно-научном кластере «Институт высоких технологий».

Присутствовало на заседании 6 докторов физико-математических наук, 1 доктор биологических наук, 1 кандидат биологических наук, всего 8 человек.

Результаты голосования: «за» – 8 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет (протокол № 1 от «22» марта 2024 года).

Руководитель ОНК «Институт высоких технологий, доктор физико-математических наук, профессор

236041, Россия, Калининград,
ул. А. Невского, 14
+7 (4012) 59-55-95 доб. 4000
AIUrov@kantiana.ru

Юров А.В.

Подпись

Юрова Артема Валериановича
заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта»,
кандидат физико-математических наук,
доцент



Шпилевой А.А.