

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора физико-математических наук Зимнякова Дмитрия Александровича о диссертационной работе Перекатовой Валерии Владимировны на тему: «Развитие методов реконструктивной оптико-акустической визуализации биологических тканей», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 01.04.03 – «Радиофизика», 01.04.21 – «Лазерная физика»

Актуальность диссертационного исследования

Среди активно развиваемых в настоящее время методов диагностики и визуализации биотканей с использованием лазерного излучения для лабораторных и клинических применений метод оптико-акустической визуализации является в настоящее время одним из наиболее перспективных. Это обусловлено прежде всего его многофункциональностью, связанной с возможностью количественного анализа и визуализации не только структуры, но и компонентного состава биотканей, высоким пространственным разрешением и достаточно широким интервалом достижимых глубин зондирования (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров). По данной характеристике оптико-акустическая (ОА) визуализация существенно опережает такие популярные оптические диагностические методы, как оптическая когерентная томография и лазерная конфокальная микроскопия.

За последнее десятилетие в области ОА диагностики и визуализации достигнут значительный прогресс в части развития инструментально-программной базы и методологии применения; убедительно продемонстрирован высокий потенциал метода применительно к решению ряда задач в медико-биологических исследованиях (в частности, диагностики заболеваний периферических кровеносных сосудов, анализа гемодинамики мозга в лабораторных условиях, идентификации и характеристики новообразований в биотканях, количественного анализа результатов воздействия химио- и лучевой терапии на опухоли, мониторинга заживления ран).

Вместе с тем, несмотря на неоспоримые достижения последних лет, в данной области существует ряд проблем, решение которых способствовало бы дальнейшему развитию метода ОА диагностики на качественно более высоком уровне и более широкому применению метода в лабораторных и клинических условиях. Одной из актуальных проблем является необходимость совершенствования существующих и разработки принципиально новых эффективных

робастных методов и алгоритмов реконструкции оптико-акустических изображений. Главным условием успешного решения данной проблемы является разработка новых оптимальных методов совместного решения акустической и оптической задач применительно к взаимодействию импульсного лазерного излучения с биотканями. В связи с этим тема диссертационного исследования Перекатовой В.В. несомненно является актуальной и своевременной.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем.

1. Автором разработан новый метод решения обратной задачи акустики для сред с частотно-зависимым акустическим поглощением, моделирующих биологические ткани, с учетом нестационарной функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны. В результате численных экспериментов продемонстрирована высокая устойчивость разработанного метода к шумам в исходных акустических сигналах при реконструкции изображений протяженных источников акустических волн.
2. Автором разработан новый метод решения обратной задачи оптико-акустической визуализации с одновременным учетом функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны и распределения освещенности в среде при лазерном зондировании. Разработанный метод совместного решения обратных задач оптики и акустики, экспериментально апробированный на модельных средах и в условиях *in vivo*, позволяет реконструировать оптико-акустические изображения с меньшими временными затратами по сравнению с традиционным методом синтеза апертуры SAFT.
3. Впервые проведены систематические теоретические исследования систематических погрешностей оптико-акустических измерений степени насыщения крови кислородом, обусловленных влиянием различных факторов: пространственного распределения освещенности среды при лазерном зондировании, длины волны зондирующего излучения и эффекта затухания зондирующего излучения в кровеносных сосудах. Показано, что при неизвестных пространственных распределениях освещенности на глубинах от 2 до 8 мм минимальная погрешность в определении степени оксигенации крови достигается при использовании комбинации двух длин волн в диапазонах 658 ± 40 нм и 900- 1069 нм.
4. Впервые проведены сравнительные теоретические и экспериментальные исследования двух методов определения степени оксигенации крови: на основе измерения амплитуд оптико-акустических сигналов и на основе определения эффективного коэффициента затухания оптико-акустических сигналов. Проведение серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов показало

эффективность метода, основанного на измерениях амплитуд оптико- акустических сигналов, и позволило верифицировать методику определения степени оксигенации на найденных оптимальных длинах волн зондирующего излучения.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Научная значимость полученных результатов диссертационного исследования обусловлена созданием и развитием новых эффективных и робастных методов решения обратных задач, связанных с реконструкцией изображений объектов со сложной структурой при их лазерном зондировании с одновременной регистрацией акустического отклика объекта. Практическая значимость обусловлена возможностью использования разработанных методов количественной реконструкции в медицине и экспериментальной биологии для получения ангиографических изображений биологических тканей с возможностью локального определения степени насыщения крови кислородом в каждом кровеносном сосуде. Разработанная методика точного определения степени насыщения крови кислородом на оптимальных длинах волн может быть применена в клинической практике для диагностики заболеваний периферических сосудов, новообразований, мониторинга заживления ран, а также в экспериментальной медицине для анализа гемодинамики мозга мелких лабораторных животных, исследований механизмов действия новых антиангиогенных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний.

Общее содержание работы

Диссертационная работа Перекатовой В. В. содержит введение, четыре главы, заключение и список литературы. Общий объём диссертации составляет 150 страниц, включая 43 рисунка. Список литературы содержит 154 наименования.

Первая глава посвящена описанию разработанного метода решения обратной задачи восстановления распределения поглощенной энергии в биоткани по регистрируемым акустическим сигналам. Метод основан на решении уравнения Фредгольма 1-го рода, сведенного к решению системы линейных алгебраических уравнений. Приведены результаты апробации предложенного метода на основе численного моделирования; продемонстрирована высокая эффективность восстановления пространственных распределений акустических источников и устойчивость процесса восстановления к шуму.

Во второй главе обсуждается метод количественной ОА реконструкции изображений, включающий в себя модифицированный метод синтеза апертуры и учитывающий как

пространственный отклик ультразвукового датчика, так и вычисленное в рамках трехмерного Монте-Карло моделирования распространения света в биотканях пространственное распределение освещенности в зондируемом объекте. Проведено сравнение качества ОА реконструкции при использовании разработанного метода и традиционного метода SAFT в зависимости от оптических параметров среды, используемых при расчете освещенности, геометрии засветки и положения фокуса ультразвуковой антенны. Показано, что применение разработанного метода обеспечивает улучшенное продольное пространственное разрешение и улучшенный контраст в зоне фокуса антенны, а также лучшую визуализацию кровеносных сосудов во всем измерительном объеме в ходе *in vivo* экспериментов.

В третьей главе проведен анализ погрешностей определения степени оксигенации крови с целью определения оптимальных длин волн ОА зондирования с учетом шумов регистрации акустического давления и погрешностей определения оптических параметров биотканей, используемых при расчете освещенности. Показано, что оптимальными длинами волн для определения степени оксигенации на глубинах от 2 до 8 мм являются 658 ± 40 нм и 900-1069 нм при неизвестном пространственном распределении освещенности.

Четвертая глава посвящена сравнительному анализу двух методов определения степени оксигенации крови на основе мультиспектральных ОА измерений, базирующихся на различиях в спектрах поглощения окси- и дезоксигемоглобина: метода бескалибровочной оценки эффективного коэффициента ослабления, полученного из затухания ОА-сигнала, и метода расчета коэффициента оптического поглощения по ОА амплитудам. На основе анализа экспериментальных данных, полученных с использованием фантомов биотканей, а также *in vitro* и *in vivo* измерений показано, что метод оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах, предполагающий измерения амплитуд ОА сигнала, обеспечивает более высокую точность определения степени оксигенации по сравнению с методом, основанным на анализе затухания ОА сигнала.

В заключении сформулированы основные результаты диссертации.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и заключений.

В работе использовались апробированные методики исследования. Перед постановкой экспериментов предварительно проводилось математическое моделирование исследуемых физических процессов. Автор корректно использует известные научные методы обработки данных, обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Свидетельством достоверности также является широкое обсуждение результатов работы на российских и международных конференциях, а также публикация результатов в рецензируемых российских и зарубежных журналах, имеющих высокий рейтинг. Основные результаты и сделанные выводы не противоречат результатам, полученным другими авторами.

Степень опубликования и апробации результатов исследований

Основные результаты диссертации опубликованы в 21 работе, в том числе в 9 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, также индексируемых в международных базах Scopus и WoS, и в 12 статьях в сборниках трудов конференций. Результаты также были представлены на 13 значимых всероссийских и международных конференциях по направлению исследований.

Замечания.

При прочтении текста диссертации были сделаны нижеперечисленные замечания.

1. В тексте диссертации порой встречаются стилистические неточности и сложные для восприятия словесные конструкции. Так, например, на стр. 52: «система засветки создает в фокальной плоскости равномерно освещенный круг с радиусом 1.28 мм, который соответствует профилометрии экспериментального зондирующего пучка» (вообще говоря, круг как геометрический объект не может соответствовать профилометрии как методу). Далее на этой же странице: «распределение освещенности при кольцевой геометрии засветки в ткани не является осесимметричным». В тоже время, как следует из рис. 2.2, распределение освещенности симметрично относительно оси Z. Можно догадаться, что речь идет либо об оси X, либо Y. Это следовало бы оговорить в тексте. На стр. 53: «Форма области усреднения в поперечном направлении принимается равной Гауссу» (предложение достаточно экзотичное). На стр. 107: «Фантом состоял из 0.36 объемных % черной туши и 9.06 объемных % интралипида (липофундина)». Очевидно, речь идет об объемных долях.

2. В выражении для транспортного коэффициента рассеяния на стр. 89 показатель степени b почему-то является размерной величиной (мм^{-1}). Это явная опечатка.

3. При прочтении раздела 2.4 «Оптические свойства фантома и кожи человека» возникает ряд вопросов. В таблице 2.1 приведены заимствованные из литературы значения коэффициента поглощения, коэффициента рассеяния, транспортного коэффициента рассеяния и параметра анизотропии дермы человека для различных длин волн в интервале от 500 до 600 нм. Эти данные весьма разноречивы и отличаются от группы к группе на сотни процентов. В диссертации отмечается, что в качестве исходных параметров для Монте-Карло моделирования

использованы усредненные по этому набору значения. Подобный подход является достаточно дискуссионным, поскольку, например, поведение параметра анизотропии рассеяния для дермы европеоидного типа с ростом длины волны представляется нетипичным для подобной биоткани (малые значения и существенное возрастание при относительно небольшом увеличении длины волны). Следовало бы проанализировать эти данные с точки зрения достоверности и отбросить сомнительные наборы.

Следовало бы описать методики проведения спектрофотометрических измерений и восстановления значений оптических параметров фантома на основе интралипида (стр. 55) из полученных данных. Использовались ли измерения диффузного пропускания и отражения и коллимированного пропускания? Какой метод применялся для восстановления – инверсное Монте-Карло моделирование, метод добавления-удвоения (adding-doubling) или какой-нибудь другой?

Значения оптических параметров фантома кожи и in-vivo кожи (Таблица 2.2) отличаются в два и более раз, за исключением параметра анизотропии рассеяния. Нельзя ли было синтезировать фантом с меньшими отличиями?

4. При прочтении подраздела «Моделирование освещенности для расширения спектрального диапазона» возникает вопрос о целесообразности данного исследования. Судя по рис. 3.1, максимальное различие в коэффициентах поглощения оксигенированной и деоксигенированной форм гемоглобина имеют место для длин волн вблизи 550 и 1000 нм. При дальнейшем возрастании длины волны это различие постепенно исчезает. Кроме того, коэффициент поглощения ткани в области 1400 – 1500 нм достигает нескольких обратных миллиметров (вследствие близости полосы поглощения воды). Соответственно, глубина зондирования существенно уменьшается, а вариации коэффициента поглощения гемоглобина незначительны на фоне поглощения воды. Почему бы не снизить претензии и не ограничиться интервалом длин волн от 450 до, допустим, 1050 нм (тем более экстраполяция данных – процедура, не всегда приводящая к адекватным результатам).

5. Описание процедуры решения прямой задачи оптоакустической визуализации (раздел 1.2) в целом выполнено на высоком уровне, однако при прочтении данного раздела возникают отдельные вопросы. В частности, в волновом уравнении для акустической волны (1.5) в правой части появляется никак не определенный некий параметр k , который в уравнении (1.7) благополучно исчезает вместе с плотностью ρ из уравнения (1.6). В результате анализа можно

прийти к выводу, что k – скорее всего удельный объем среды, но об этом следовало бы упомянуть в тексте непосредственно за уравнением (1.5).

Далее по тексту: «Учитывая, что оптическая энергия доставляется за достаточно короткий по времени импульс, то главным членом в уравнении (1.4) можно пренебречь». Не совсем понятно, почему член $\nabla^2 T$ является «главным» и при каких условиях (длительность лазерного импульса и коэффициент поглощения среды) формируемое температурное поле можно полагать однородным или характеризуемым постоянными градиентами по объему среды. Во всяком случае, подобные допущения следует подтверждать количественными оценками.

6. В разделе 1.3 при проведении численного решения обратной задачи оптоакустической микроскопии рассматривается среда с частотно-зависимым акустическим поглощением, близким к поглощению в биологических тканях (стр. 35). Однако в формулировке прямой задачи (раздел 1.2) ни слова не говорится об учете частотных зависимостей акустических параметров среды. Следует ли понимать, что в выражениях (1.9) – (1.12) и далее волновое число акустической волны является комплексной величиной? На мой взгляд, в разделе (1.2) следовало бы привести дисперсионное уравнение для рассматриваемой модельной среды.

7. Выражение (1.20) получается в результате снижения размерности путем интегрирования (1.19) по z -координате. Очевидно, что функция Грина в (1.20) должна отличаться от соответствующей функции в (1.19). Поэтому следовало бы использовать для них различные обозначения.

Общая оценка работы. Отмеченные недостатки, которые носят частный характер, не снижают общей значимости работы, ее научной и практической ценности. Диссертация Перекатовой Валерии Владимировны является законченной научно-квалифицированной работой, содержащей новые решения в области разработки методов реконструктивной оптико-акустической визуализации биологических тканей. Работа характеризуется существенной научной новизной, ее результаты достоверны и имеют практическое применение. Основные результаты диссертации опубликованы и докладывались на международных конференциях.

Диссертация написана доступным и понятным языком, хорошо иллюстрирована и в необходимой степени структурирована. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. В целом, несмотря на отдельные отмеченные выше стилистические неточности, работа изложена грамотно и достаточно аккуратно оформлена. По каждой главе и по работе в целом сделаны выводы, полностью отражающие основные результаты.

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту специальности 01.04.03 – «Радиофизика» в части раздела 2 «Изучение линейных и нелинейных процессов излучения, распространения, дифракции, рассеяния, взаимодействия и трансформации волн в естественных и искусственных средах», паспорту специальности 01.04.21 – «Лазерная физика» в части раздела 4 «Лазерные методы и средства изучения живой и неживой природы и определения свойств и характеристик физических, химических и биологических объектов и процессов» и в части раздела 6 «Физические и технические основы лазерных технологий и устройств для различных областей науки и техники, включая высокоточные оптические измерения, модификацию и обработку материалов, локацию, лазерную медицину и др.». Содержание диссертации отвечает требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 с изменениями от 02.08.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На основании этого считаю, что автор диссертационной работы Перекатова Валерия Владимировна заслуживает присвоения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 01.04.03 – «Радиофизика», 01.04.21 – «Лазерная физика».

д. ф.-м. н., профессор,
заведующий кафедрой «Физика»
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный технический
университет имени Гагарина Ю.А.»
410054, Саратовская область, г. Саратов, ул.
Политехническая, д. 77
zimnykov@mail.ru
тел. . (8452) 99-86-24


Зимняков Дмитрий Александрович

19.02.2020

Диссертация Зимнякова Д.А. на соискание ученой степени доктора физико-математических наук защищена по специальности 01.04.05 – «Оптика».

Подпись д.ф.-м. н., профессора
Зимнякова Д.А. **заверяю:**

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
технический университет имени
Гагарина Ю.А.», к.ф.-м.н., доцент





Салтыкова О.А.