

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента д.ф.-м.н. Кистенева Юрия Владимировича на диссертацию Советского Александра Александровича «Визуализация деформаций и упругих свойств тканей на основе компрессионной оптической когерентной эластографии», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4. – Радиофизика.

В диссертационной работе Советского А.А. развивается фазовый метод визуализации деформаций тканей на основе оптической когерентной томографии (ОКЭ), а затем, на его основе – метод визуализации упругих свойств тканей с использованием компрессионного подхода. Совокупность этих методов визуализации деформаций и упругих свойств тканей принято называть общим термином «оптическая когерентная эластография» (ОКЭ).

### **Актуальность и новизна избранной темы**

Развитие эластографической модальности является одним из наиболее динамичных современных направлений развития оптической когерентной томографии. В диссертационной работе Советского А.А. изложены новые научно-технические решения реализующие оптическую когерентную эластографию (ОКЭ), позволяющие производить визуализацию пространственного распределения упругих свойств материала в условиях контролируемого напряжения, что позволяет с высоким контрастом дифференцировать отдельные компоненты гетерогенных биотканей по характерных значениях их модуля Юнга. Развиваемый в диссертации подход обладает высокой диагностической информативностью, часто недостижимой для других диагностических методов, что делает работу актуальной в контексте развития новых радиофизических методов для биомедицины, исследований по биомеханике и использования в медицинских диагностических задачах.

Реализованная ранее недоступная технология высокоразрешающего картирования деформаций различного происхождения, а также и получения нелинейных зависимостей «напряжение-деформация» с одновременным обеспечением пространственного разрешения на основе ОКТ имеет большой лабораторный и клинический потенциал, продемонстрированный в главах 3 и 4. Кроме того, представленные методы имеют универсальный характер и могут быть реализованы и на основе других диагностических методов, таких как УЗИ, что повышает ценность работы.

### **Конкретные задачи, решаемые в диссертации:**

- Разработка робастного и вычислительно эффективного метода нахождения пространственного распределения локальных аксиальных межкадровых («мгновенных») и кумулятивных деформаций, учитывающих текущее смещение рассеивающих частиц.
- Разработка метода количественной компрессионной ОКТ-эластографии, использующей высоко-линейные биоподобные силиконовые слои в качестве оптических датчиков локального напряжения и позволяющей выполнять количественные оценки модуля Юнга биотканей на основе компрессионного подхода, а также получать нелинейные зависимости «напряжение-деформация».
- Разработка метода стандартизации напряжения на синтезируемых ОКЭ-сканах, получаемых в реальных условиях существенной и заранее неконтролируемой неоднородности напряжений по области визуализации в изначально регистрируемой последовательности ОКТ-сканов нелинейных и гетерогенных биотканей.
- Разработка метода сегментации ОКЭ - изображений на основе предложенного в работе принципа квазистатической ОКТ-эластоспектроскопии, позволяющего вести *in vivo* мониторинг морфологических изменений, а также реализовать ОКЭ-биопсию *ex vivo* образцов с точностью достаточной для дифференциации молекулярных подтипов рака.

## **Содержание диссертации**

В первых двух главах диссертации рассматриваются, вопросы, связанные с анализом комплексных (т.е. характеризуемых амплитудой и фазой) ОКТ сигналов для реализации эластографической модальности в ОКТ.

В главах 3 и 4 приводятся результаты экспериментальных исследований развитого подхода для визуализации деформационных процессов различной природы в биотканях, а также для полученных пространственно-разрешенных зависимостей «напряжение-формация» и картирования текущих значений модуля Юнга при различных уровнях приложенного к ткани упругого напряжения. Обсуждаются конкретные практические применения таких новых возможностей ОКЭ для решения ряда задач, имеющих важное биомедицинское значение.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения и выводы диссертации основываются на теоретически и экспериментально обоснованных общих принципах формирования ОКТ-сигналов. При получении на их основе эластографических данных автор демонстрирует хорошее понимание принципов фазовых измерений и обработки комплексных ОКТ-сигналов, что позволило реализовать оценивание и визуализацию искомых внутренних деформаций биоткани с высокой рабочей точностью к аддитивным и корреляционным шумам. Научные положения также опираются на надежно установленные связи тензоров напряжений и деформаций в теории упругости, известных особенностей коэффициента Пуассона для мягких биотканей и, соответственно, соотношения модулей Юнга и сдвиговой деформации.

В диссертации подробно проанализированы используемые определения «кумулятивной деформации» и особенности физики одноосного нагружения материала при реализации компрессионного принципа эластографии. Правильность эластографической интерпретации исходно регистрируемых ОКТ сигналов подтверждена результатами численного моделирования. Впервые непосредственно визуализированные с помощью развитого ОКЭ метода особенности механических, термо-индуцированных и осмотических деформаций в биотканях подтверждаются контрольными экспериментами с фантомами (для которых применимы известные решения в классической теории упругости) и согласованием с известными для ряда ситуаций модельными представлениями о процессах в биотканях.

Выполнено также сравнение экспериментальных данных, получаемых развитым ОКЭ методом и традиционной УЗИ-эластографией; при этом приведено обоснование расхождения результатов в некоторых ситуациях, опирающееся на физические основы обоих методов. Кроме того, помимо диагностического использования традиционного для эластографии модуля Юнга, продемонстрирована и обоснована диагностическая ценность параметра упругой нелинейности ткани при ее морфологической сегментации. В тех случаях, где были доступны для сравнения результаты других методом/авторов, полученными в диссертации выводы подтверждены как основополагающими, так и актуальными на момент написания работы ссылками на публикации в ведущих профильных изданиях.

Результаты диссертации прошли основательную апробацию – были представлены на большом числе (несколько десятков) ведущих международных и российских конференций (с публикацией докладов в таких изданиях как SPIE Conference Proceedings, IEEE Xplore и др.), а также опубликованы высокорейтинговых международных рецензируемых журналах индексируемых в WoS и Scopus (Journal of Biomedical Optics, Laser Physics Letters, Journal of Biophotonics, Biomedical Optics Express, Photonics, Materials, Современные технологии в медицине). Список публикаций по диссертации включает 16 статей в отмеченных выше журналах и более 20 докладов в трудах международных конференций, а также получен патент на изобретение (на новый метод морфологической сегментации биотканей на основе ОКЭ).

**Новизна проведенных в диссертации исследований** подтверждается получением ряда новых результатов, полученных с использование оригинальных подходов. Среди таких результатов можно отметить:

-Разработку нового робастного подхода к картированию деформаций на основе анализа физическичувствительных ОКТ сигналов. Исключение необходимости локальных поисковых операций позволило при картировании локальных деформаций биотканей в дополнение к исключительной робастности добиться и высокой вычислительной эффективности, позволяющей картировать деформации в реальном времени без необходимости использования высокопроизводительных вычислительных средств.

- Разработку метода количественной компрессионной ОКЭ, обеспечивающей не просто традиционно обсуждаемые оценку модуля Юнга тканей, но и возможность получения пространственно-разрешенных нелинейных зависимостей «напряжение-деформация» в широком диапазоне деформаций.

- Выполнение демонстрации целого ряда новых применений развитого ОКЭ метода для высокоразрешающего картирования деформаций различной природы и получения эластограмм.

- Разработку физических основ нового метода оптической биопсии на основе ОКЭ, выполнимой на свежеизвлеченных образцах тканей и даже реализуемой *in vivo*.

Соответствующие результаты, представленные в настоящей диссертационной работе, во многих отношениях не имеют аналогов в мире.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Развитые в диссертации методы ОКТ-картирования деформаций открыли новые возможности исследования деформационных процессов различной природы. Существенно, что предложенный метод картирования деформаций может использоваться в бесконтактном режиме. В частности, выполненные исследования лазерно-индуцированных термо-механических деформаций в образцах хрящей и роговицы глаза позволили экспериментально проверить ранее теоретически предсказанный эффект, заключающийся в том, что максимальные лазерно-индуцированные деформации локализуются не просто в области максимальной температуры, но также определяются и термо-упругими деформациями, локализующимися на склонах температурного распределения в области максимальных градиентов температуры. Эти особенности будут использованы для дальнейшей оптимизации пространственно-временной структуры облучающего лазерного поля, с целью обеспечения эффективности и повышения биологической безопасности новых технологий лазерного изменения формы биотканей при использовании более низкой температуры. Реализованная ОКТ-технология обнаружения медленных деформаций, обусловленных остаточными внутренними напряжениями уже подтвердила возможности ее интраоперационного использования для контроля стабильности лазерно-моделируемых хрящевых имплантов. Новые возможности, открываемые ОКЭ для исследования осмотических деформаций, будут способствовать углублению понимания сложной пространственно-временной динамики осмотических явлений. Также картирование деформаций и упругих свойств представляет несомненный интерес для характеристизации биомеханических свойств различных материалов, создаваемых методами тканевой инженерии. Кроме того, возможны и немедицинские применения развитых эластографических методов для характеристизации различных полимеров и других подобных материалов.

Предложенный ОКЭ-подход к автоматизированной морфологической сегментации биотканей с использованием различий упругих свойств морфологических компонент может быть использован как *in vivo* в биомедицинских лабораторных исследованиях на животных (прежде всего для задач онкологии). Более того, в контексте будущих клинических применений продемонстрированы возможности развитого в диссертации метода эластографической сегментации для интраоперационного определения чистоты границы резекции опухоли непосредственно в ходе операций по удалению опухолей молочной железы.

Совокупность представленных в диссертации исследований представляет собой завершенный цикл, достаточный для кандидатской диссертации, представляющий решение важной научной проблемы в области биофotonики на основе использования радиофизических подходов к

анализу ОКТ сигналов, обеспечивая новый инструмент для дальнейшего использования в биомеханике и биомедицинской диагностике.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов эластографического анализа ОКТ сигналов подтверждается сравнением с результатами численного моделирования и данными экспериментов с фантомными образцами (на основе биоподобных силиконов), свойства/структура которых были известны. Важным моментом, подтверждающим достоверность приведённых данных, является демонстрация высокой линейности силиконовых слоев методом самокалибровки, использующим сопоставление деформаций в силиконах с высоким контрастом по величине упругого модуля. Кроме того, независимым образом линейность силиконов была подтверждена и традиционными измерениями с использованием датчика силы. Эти результаты подтверждают возможность использования калибровочных силиконовых слоев в качестве оптических датчиков локального упругого напряжения. Определение локальных напряжений является одним из ключевых моментов при исследовании нелинейных, механически неоднородных и неровных образцов биотканей, поскольку напряжение может изменяться в несколько раз в поле сканирования ОКТ.

Достоверность результатов эластографического картирования и сегментирования биотканей разработанным методом подтверждается детальным сравнением полученных ОКТ-эластограмм с гистологическими изображениями, считающимися золотым стандартом при исследовании биотканей. Показанное соответствие результатов этих методов подтверждает перспективность развитого метода ОКЭ-биопсии и открывает ранее недоступные возможности для широкого спектра биомедицинских применений (как в исследовательских целях, так и клинического использования).

Еще одним независимым подтверждением достоверности результатов ОКЭ стало продемонстрированное совпадение отношения деформаций с результатами УЗИ-эластографии для высоколинейных силиконовых фантомных образцов. Данное сопоставительное исследование продемонстрировало принципиальную важность учёта нелинейности биотканей, которая обычно не принимается во внимание в традиционной компрессионной УЗИ-эластографии.

#### **Замечания по диссертации:**

- В первой главе, связанной с описанием метода картирования деформаций нет явного обсуждения артефактных эффектов, которые, судя по различным примерам эластографических изображений, могут проявляться в окрестности различных полостей (сечения сосудов и т.п.). Понимание этих артефактных эффектов важно для практических применений ОКЭ метода.
- Во второй главе при обсуждении примеров получения нелинейных кривых «напряжение-деформация» не рассматриваются случаи более сложного нелинейного поведения, например, гистерезисной нелинейности, которые наблюдали в биотканях традиционными методами (тесты на растяжение и т.д.). Можно ли развитым ОКЭ методом получать такие нелинейные зависимости более сложного типа?
- В третьей главе обсуждаются деформационные процессы для извлечённой роговицы при ее нагреве, что важно для предварительных исследований, но практически менее интересно, чем нагрев *in vivo*. Можно ли применить развитый метод для контроля *in vivo* при выполнении медицинских операций с использованием лазерного воздействия? В качестве рекомендации можно также отметить, что проведение картирования деформаций при исследовании осмотических процессов в хрящах под действием просветляющих агентов можно было бы провести с единовременным картированием величины просветления вглубь образца.
- По четвертой главе. Возможна ли количественная оценка нелинейности по анализу только спектров жёсткости? Какие конкретно аналитические функции использовались для аппроксимации экспериментально получаемых нелинейных кривых? Возможно ли дополнительное использова-

ние структурного ОКТ сигнала для дифференцирования морфологических компонент, имеющих одинаковую жёсткость при определённом давлении?

Данные замечания можно рассматривать как пожелания по дальнейшему развитию представленных в диссертации результатов.

## Заключение

Сформулированные выше замечания не снижают общего положительного впечатления от работы. Диссертация Советского Александра Александровича является научно-квалификационной работой, в которой решена комплексная научная задача по развитию нового диагностического метода – эластографии на основе глубокого анализа ОКТ-сигналов методами радиофизики, что является существенным вкладом в развитие биофотоники в целом. При реализации метода ОКЭ предложены новые научно обоснованные физико-технические решения, имеющие существенное практическое значение для развития персонализированной медицины в России.

Положения, выносимые на защиту, корректно отражают основные результаты работы. Автореферат соответствует содержанию диссертации и объективно и полно отражает суть исследования и основные полученные результаты.

Таким образом, работа А.А. Советского полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.3.4. – Радиофизика.

## Официальный оппонент

Профессор, доктор физико-математических наук  
по специальности 01.04.05 – оптика,  
заместитель проректора по научной  
и инновационной деятельности,  
заведующий лабораторией лазерного  
молекулярного имиджинга и машинного обучения  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Национальный исследовательский

Томский государственный университет»

Адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

Телефон: 8-913-828-6720

E-mail: [yuk@iao.ru](mailto:yuk@iao.ru)

Дата: 20.10.2022

Кистенёв Юрий Владимирович

Подпись д.ф.-м.н. Ю.В. Кистенёва «заверяю»

