

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе
и цифровому развитию ФГБОУ ВО
«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»,
доктор физ.-мат. наук, профессор
Алексей Александрович Короновский

«24» сентября 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»

о научно-практической ценности диссертационной работы

Советского Александра Александровича на тему

«Визуализация деформаций и упругих свойств тканей на основе компрессионной оптической когерентной эластографии», представленной на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.4. – Радиофизика.

Актуальность темы диссертации. Диссертация Советского Александра Александровича посвящена актуальной задаче: разработке методов обработки спектральных данных оптических когерентных томографов (ОКТ) с целью получения распределения деформаций и упругих свойств биотканей жёсткости образцов, то есть развитию новой диагностической технологии - оптической когерентной эластографии (ОКЭ). Разработанные в диссертации алгоритмы и методы обработки ОКТ-данных позволили на основе компрессионного подхода реализовать количественную оптическую когерентную эластографию, обладающую высокой устойчивостью к различным измерительным и собственным спекловым (декорреляционным) шумам и позволяющую исследовать нелинейные по механическим свойствам материалы, к которым относятся практически все биоткани. Благодаря таким преимуществам

реализованной ОКЭ, как высокое разрешение, быстрота исследования, возможность обследовании свежих образцов тканей без специальной подготовки и даже применимость для исследований *in vivo* ОКЭ может уверенно войти в клиническую и лабораторную практику, открывая недоступные известным ранее методам возможности. Это, несомненно, говорит о высокой актуальности работы. Разработанные методы картирования деформаций и модуля Юнга обладают существенными преимуществами по сравнению с ранее используемыми в мире решениями, а их результативность подтверждается в сравнениях представленных ОКЭ эластограмм с гистологией (считающейся «золотым стандартом» при исследовании биотканей), а также результатами сравнения с известной технологией компрессионной УЗИ-эластографии. Цели исследования четко сформулированы, а полученные результаты строго им соответствуют. Развитый в работе метод ОКЭ не только обеспечивает высокоразрешающую визуализацию деформаций (в том числе бесконтактно) и оценку модуля Юнга, но и позволяет получать пространственно разрешенные нелинейные зависимости «напряжение-деформация» для биоматериалов. Более того, на этой основе предложен и реализован метод высокоизбирательного дифференцирования подтипов и состояний биотканей по различиям их упругих свойств (такой метод был назван «эластоспектроскопией» по аналогии с известным методом «масс-спектрологии»). Фактически в диссертации предложен новый подход к решению очень актуальной задачи создания методов оптической экспресс биопсии, позволяющей в ряде важных применений заменять традиционную инвазивную биопсию.

Новизна исследования и полученных выводов, сформулированных в диссертации.

Автором в 1-й главе представлен новый робастный метод картирования деформаций на основе векторных операций с комплексными амплитудами фазочувствительных ОКТ-сканов. Благодаря операциям «векторного усреднения» и работе с комплексным сигналом в векторной форме до последнего этапа получения искомым деформаций, автору диссертации удалось добиться высокой робастности к спекловым и аддитивным шумам, сохранив высокое пространственное разрешение (несколько десятков микрон) и при этом обеспечить высокую вычислительную эффективность метода. Это позволяет картировать деформации в реальном времени даже без использования специализированных высоко-производительных вычислительных средств.

В 2-й главе работы описана оригинальная реализация компрессионной ОКЭ с возможностью получения пространственно-разрешенных зависимостей «напряжение-деформация», что ранее не было реализовано в мире.

В 3-й главе приведены демонстрации целого ряда новых применений развитого метода высокоразрешающего картирования деформаций. Проведены не имеющие аналогов ОКЭ-

исследования неперiodических термомеханических деформаций в образцах роговицы глаза и хрящей в процессе лазерно-индуцированного изменения их формы; исследования медленных релаксационных деформаций, деформаций осмотической природы, в частности, при воздействии на биоткани оптическими просветляющими агентами с различной степенью осмотической активности.

В 4-й главе на основе развитого метода получения эластограмм высокого разрешения разработаны физические основы нового метода оптической биопсии на основе ОКЭ с демонстрацией его уникальных возможностей на тканях раковых опухолей, в том числе *in vivo*. Исследования с использованием разработанной методики ОКЭ, большинство из которых не имеют аналогов в мире, изложены в настоящей диссертационной работе с достаточной полнотой и требуемыми подробностями. Научная новизна исследований также подтверждена патентом и свидетельствами о госрегистрации разработанного программного обеспечения.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Высокую научную и практическую ценность работы определяют разработанные и реализованные методы, позволившие довести до необходимого в лабораторной и клинической практике качества картирования новую диагностическую технологию на основе ОКТ – компрессионную оптическую когерентную эластографию. Разработанные автором методы картирования деформаций и упругих свойств среды с разрешением ~5–10 клеток открывают ранее недоступные биомедицинские применения ОКТ (как в исследовательских целях, так и клинического использования). Предложенный метод автоматизированной морфологической ОКЭ-сегментации биотканей продемонстрировал отличные результаты в задачах онкологии. Яркой демонстрацией возможностей клинического применения эластографической сегментации является сравнение полученных эластограмм с гистологией в задаче интраоперационного определения чистоты границы резекции опухоли в ходе операций по удалению опухолей молочной железы.

Самостоятельный большой научный интерес представляют результаты ОКТ-картирования быстрых и медленных деформаций различной природы (лазерно-индуцированные, осмотические и другие), позволяющие проверять соответствующие теоретические модели. В диссертации в качестве показательного примера использования ОКЭ изложен эксперимент по проверке ранее теоретически предсказанного эффекта, заключающегося в том, что максимальные лазерно-индуцированные деформации локализуются не в области максимальной температуры, а в области максимальных градиентов температуры.

Личный вклад автора. При непосредственном участии автора были разработаны и лично автором воплощены в программном виде методы и алгоритмы, позволившие реализовать

эластографический анализ ОКТ сканов. Разработанный диссертантом пользовательский интерфейс, интегрированный с программами эластографической обработки ОКТ данных приборов, произведенных в ИПФ РАН, позволил получать эластограммы ведущими биомедицинские исследования сотрудниками в Приволжском медицинском университете (г. Нижний Новгород) и Институте фотонных технологий (г. Москва). При непосредственном участии автора проводились совместные с соавторами- биологами и медиками эксперименты по эластографическому исследованию биотканей, представленные в диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Содержащиеся в диссертации Советского А.А. новые научно-технические решения по эластографической обработке комплексных оптических сигналов имеют фундаментальный характер и могут быть реализованы не только на базе фазово-чувствительной ОКТ, но и для других волновых методов (в том числе высокочастотных ультразвуковых). Выводы диссертации по визуализации пространственного распределения упругих свойств материала с помощью компрессионной ОКЭ могут быть использованы в разработке новых медицинских технологий, биоимиджинге и исследованиях биомеханики тканей. Результаты ОКЭ исследований нелинейных пространственно неоднородных зависимостей «напряжение-деформация» биотканей могут быть использованы в лабораторной и клинической практике для повышения информативности диагностических исследований и их надежности. Сравнение ОКЭ и компрессионной УЗИ-эластографии в задаче определения рака молочной железы могут использоваться и для совершенствования существующих технологий.

Печатные работы, опубликованные по материалам диссертационного исследования. В списке публикаций по материалам диссертации приведены 16 журнальных статей в профильных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, кроме того результаты диссертации представлены в 20 докладах в трудах международных конференций, также индексируемых в Web of Science и Scopus.

Объем и содержание работы. Диссертационная работа Советского А.А. состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитированной литературы и списка опубликованных работ по теме диссертации. Общий объем диссертации - 153 страницы, включая 69 рисунков, 1 таблицу, список цитированной литературы, состоящий из 173 работ, и список работ по теме диссертации.

Во введении описана актуальность работы, указаны её цели, кратко излагается содержание диссертации, выделены положения, выносимые на защиту, приведена методология исследований.

Глава 1 посвящена развитию ОКТ методов картирования деформаций и исследованию их применимости и особенностям обработки фазочувствительных ОКТ сигналов с использованием типичных для радиофизики подходов. Приводится детальное обсуждение разработанного с участием автора «векторного» метода с использованием матричных операций, позволившего картировать деформации в реальном времени с беспрецедентной робастностью к аддитивным и спекловым шумам. Описаны особые случаи визуализации медленных деформаций, для которых автором был предложен метод разрежения записи для выполнения долговременных наблюдений с учетом желаемого временного разрешения деформаций, позволяющий при этом повысить отношение сигнал-шум пропорционально корню параметра разрежения.

В Главе 2 подробно обсуждаются вопросы, связанные с количественной оценкой нелинейных упругих свойств биотканей. Описана оригинальная технология картирования модуля Юнга по анализу пространственно получаемых нелинейных кривых «напряжение-деформация» с использованием слаборассеивающих полимерных слоев в качестве оптических датчиков локального упругого напряжения. В главе представлен метод «стандартизации» напряжения по всему полю получаемой ОКТ-эластограммы путём ее синтезирования из фрагментов исходных сканов с неоднородным распределением напряжений, получаемых в ходе компрессии нелинейно-упругих гетерогенных тканей. Обсуждаются причины сильно неоднородного напряжения, связанные с влиянием механической неоднородности образца и различных неустраняемых геометрических факторов (микро-неровности поверхности), а также продемонстрированы проявления таких факторов в виде неконтролируемых вариаций модуля Юнга однородной нелинейной ткани при отсутствии «стандартизации» напряжения.

В Главе 3 представлены результаты по получению и анализу распределений локальных деформаций, найденных с помощью ОКЭ и демонстрирующих возможности новой модальности и разработанных технологий по её реализации и обработки данных. Анализ лазерно-индуцированных деформаций внутри коллагеновых тканей таких, как роговица глаза и хрящевые ткани, позволил экспериментально продемонстрировать, что максимальные термомеханические деформации локализуются в области максимальных термоупругих напряжений, на склонах температурного распределения, а не просто в максимуме температуры. Исследование открывает возможность оптимизировать пространственную форму нагревающего поля для обеспечения требуемого изменения формы ткани при более низкой и биологически более безопасной температуре. Анализ пространственно-разрешенной динамики осмотических деформаций биотканей позволил выявить неоднородную разнонаправленную структуру деформаций, необходимую для оценки потенциального

повреждения живых клеток и для углубления понимания кинетики движения тканевых жидкостей в ходе проникновения просветляющего агента в ткани. Произведён анализ ОКЭ карт релаксационных деформаций хрящевых аутоимплантов, форму которых можно корректировать с помощью термомеханического лазерного воздействия, а нестабильность приданной формы можно обнаруживать с помощью ОКЭ на интервалах порядка десятков секунд, что подтверждает возможность применения ОКЭ непосредственно интраоперационно.

В Главе 4 автор обсуждает методы получения нелинейных зависимостей «напряжение-деформация» на основе ОКЭ и демонстрирует результаты их анализа для характеризования сильно нелинейных гетерогенных биотканей с выделением их компонент по различию упругих свойств. Представлены *in vivo* ОКЭ исследования привитых модельных опухолях в лабораторных экспериментах на животных. Описана предложенная реализация «квазистатической эласто-спектроскопии» биотканей (названной так по аналогии с масс-спектроскопией), позволяющей практически неинвазивно выполнять ОКЭ-биопсию, демонстрирующую хорошее согласие с «золотым стандартом» - сегментацией гистологических срезов. В главе также представлено сравнение и анализ результатов ОКЭ и УЗИ-эластографии при обследовании тканей рака молочной железы с ярко выраженной нелинейностью и пространственной неоднородностью. Для повышения точности дифференциации подтипов рака методом ОКЭ приведена и обоснована диагностическая ценность использование комбинированной оценкой жесткости и упругой нелинейности.

В заключении автор сформулировал основные результаты, полученные в диссертации. Результаты работы полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности «Радиофизика» по ряду существенных признаков, отмеченных, в частности, в пп. 1, 2, 4 и 5.

Обоснованность и достоверность сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций. В основе диссертации лежит общепризнанная теория формирования фазочувствительных ОКТ-сигналов, на основе которой предложены методы восстановления деформаций и получения других эластографических данных. Выводы формулируемые в диссертации опираются на подтверждаемые независимыми методами особенности связи модулей Юнга и сдвига для мягких биотканей и их фантомов, с учетом стремления их коэффициента Пуассона к характерному для жидкостей пределу. Отдельное внимание уделено проверки линейности силиконовых слоёв (методу самокалибровки) и детальному анализу различных определений понятия «кумулятивная деформации». Обоснованность выводов на основе анализа распределений деформаций, вызванных термически, механически и осмотически, подтверждаются согласованием с рядом теоретических моделей процессов

происходящих в биоткани и, где это возможно, сравнением с актуальными на момент написания работы результатами других групп, опубликованных в ведущих профильных журналах.

Достоверность приведённых экспериментальных данных подтверждает детальное сравнение с другими экспериментальными методами (гистологией, УЗИ-эластографией). В работе получено высокое соответствие результатов ОКЭ обследования с гистологией, являющейся золотым стандартом при морфологической сегментации биотканей. Диссертация опирается на опубликованные статьи автора в высокорейтинговых международных рецензируемых журналах индексируемых в WoS и Scopus. Личный вклад Советского А.А. в выполнение диссертационной работы не вызывает сомнений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации и автореферата.

Диссертационная работа Советского А.А. имеет классическую структуру. В первых двух главах автор подробно обсуждает базовые физические принципы развиваемых методов визуализации деформаций и упругих свойств на основе ОКТ, проводит сопоставление с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе и месте полученных результатов в контексте исследований в данной области науки.

Основные положения/результаты работы были представлены и прошли апробацию на большом числе ведущих профильных конференций как в России (Нижний Новгород, Саратов, Самара Москва, Санкт-Петербург), так и за рубежом (США, Германия, Франция). Два доклада были отмечены как лучшие выступления. Все основные результаты диссертации опубликованы в нескольких десятках публикаций, включая 16 статей в профильных рецензируемых журналах высокого уровня, индексируемых в WoS и Scopus (включая XX журналов уровня Q1 на момент публикации). Имеется также более 20 полноразмерных публикаций в трудах ведущих конференций, также индексируемых в WoS и Scopus. Проведённые исследования были поддержаны «аспирантским» грантом РФФИ и использовались при выполнении целого ряда проектов фондов РФФИ и РНФ, а также личными грантами и именными стипендиями для аспирантов (стипендия им. академика Разуваева, стипендия Президента РФ и 2 региональных проекта для молодых ученых и аспирантов).

Автореферат полно представляет содержание основных разделов диссертации и полученные собственные результаты. В реферате корректно отражены актуальность, цели и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость, положения, выносимые на защиту,

объекты и методы исследования, основные результаты работы и их обсуждение, заключение, выводы и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного исследования, нет. Вместе с этим, в ходе ознакомления с содержанием работы возникли следующие замечания дискуссионного и уточняющего характера:

- В связи с чем в работе рассматривается стандартизация эластограмм относительно определенного уровня приложенного давления, а не конкретного уровня кумулятивных деформаций в ткани?
- Почему в диссертации рассматривается только возможность использования калибровочного силиконового слоя, расположенного над биотканью малой толщины? Не может ли расположение такого слоя под биотканью улучшить сигнал от самой ткани?
- С точки зрения дополнительного подтверждения достоверности эластографической визуализации уместно было бы провести сравнение эластограмм, полученных для одного образца ткани при использовании силиконов с разной жёсткостью (модулем Юнга). Выполнялось ли при работе над диссертацией такое сравнение?

Заключение

Диссертационная работа Советского Александра Александровича «Визуализация деформаций и упругих свойств тканей на основе компрессионной оптической когерентной эластографии», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи визуализации деформаций и упругих свойств материала на основе анализа фазочувствительных ОКТ-сигналов с использованием типичных для радиофизики методов и подходов. Разработанные эластографические методы, несомненно, важны для широкого круга применений, в том числе для решения биомедицинских задач, имеющих важное социальное значение. Таким образом, работа полностью отвечает требованиям п.п. 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв о диссертационной работе Советского Александра Александровича на тему «Визуализация деформаций и упругих свойств тканей на основе компрессионной оптической когерентной эластографии», представленной на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности: 1.3.4. – Радиофизика, заслушан, обсуждён и одобрен

на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», протокол № 15/22 от 16 октября 2022 года.

Председатель заседания:

Профессор кафедры оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»
доктор физико-математических наук, доцент
(специальность 03.01.02 - Биофизика)

Генина Элина Алексеевна

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования (ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России), 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83
+7 (8452) 26-16-96, rector@sgu.ru, www.sgu.ru

24 октября 2022 г.

