



УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

Зайцев-Зотов С.В.

«12» февраля 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук»
(ИРЭ РАН им. В.А. Котельникова, г. Москва)

на диссертационную работу

ПЕРЕКАТОВОЙ ВАЛЕРИИ ВЛАДИМИРОВНЫ

**«РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ»,**

представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям: 01.04.03 – «Радиофизика», 01.04.21 – «Лазерная физика»

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа В.В. Перекатовой посвящена решению ряда задач, связанных с развитием существующих и разработкой новых методов оптико-акустической (ОА) диагностики биологических тканей. В последние годы достигнуты большие успехи в области оптико-акустической диагностики биологических тканей, в том числе, в области визуализации структурных и функциональных свойств биотканей с высоким оптическим контрастом и субмиллиметровым пространственным разрешением. Задача ОА визуализации заключается в определении пространственного распределения концентраций эндогенных и экзогенных хромофоров биоткани по мультиспектральным измерениям и является более сложной по сравнению с обычной, структурной ОА визуализацией. Поскольку оптическое поглощение различных эндогенных и экзогенных хромофоров по-разному зависит от длины волны, ОА спектроскопия позволяет разделять эти хромофоры при мультиспектральном зондировании. Сложность данной задачи обусловлена тем, что локальный инкремент давления, возникающий в среде при поглощении импульсного лазерного излучения оптическими хромофорами биоткани, пропорционален коэффициенту оптического поглощения и значению освещённости в данной точке среды. Таким образом, для ОА визуализации необходимо решить задачу определения пространственных распределений ультразвукового давления и оптической освещённости в среде, чтобы найти спектр коэффициента оптического поглощения. Для определения начального распределения давления по ультразвуковым сигналам, зарегистрированным на поверхности среды ультразвуковым датчиком, необходимо разработать алгоритмы решения обратной задачи акустики. При этом разработка метода учёта оптической освещённости внутри объекта при сложной геометрии засветки является сложной задачей, особенно если исследуемый объект оптически неоднороден. Основное внимание в диссертационной работе уделено разработке метода совместного решения

задачи оптико-акустической визуализации, а именно задаче определения степени насыщения крови кислородом (процентного отношения концентрации оксигемоглобина к полной концентрации гемоглобина), что является важным для целого ряда медико-биологических задач. Решение автором поставленных задач несомненно способствует дальнейшему развитию данных методов применительно к диагностике и визуализации биологических сред. Тема диссертации соответствует специальностям 01.04.03 – «Радиофизика» и 01.04.21-«Лазерная физика».

Структура и содержание работы

Диссертационная работа В.В. Перекатовой состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы из 154 наименований. Общий объём диссертации составляет 150 страниц машинописного текста, включая 43 рисунка.

Во введении обоснована актуальность тематики исследований, представлен литературный обзор по теме диссертации, изложены основные проблемы исследования, определены цели диссертационной работы и её научная новизна, описаны задачи, которые были выполнены для достижения поставленных целей, сформулированы практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена исследованию численных алгоритмов, предназначенных для коррекции оптико-акустических изображений, полученных с помощью ОА микроскопии. Была сформулирована и решена обратная задача ОА микроскопии по восстановлению начального распределения поглощённой энергии (истинных положений произвольных ОА источников) путём решения уравнения Фредгольма 1-го рода, связывающего нестационарную функцию размытия точки фокусируемой ультразвуковой антенны и принимаемые антенной сигналы на поверхности среды. После анализа различных численных алгоритмов решения уравнения Фредгольма 1-го рода было показано, что метод наименьших квадратов с учётом неотрицательности решений (non-negative least squares) позволяет восстанавливать реальные положения протяжённых объектов даже при добавлении шума, амплитуда которого сравнима с амплитудой реальных ОА сигналов. Автор в численном эксперименте доказал устойчивость предложенного метода к шуму, что говорит о перспективности использования данного метода реконструкции применительно к данным реального эксперимента.

Во второй главе диссертации приведено подробное описание разработки нового метода компенсации зондирующего распределения освещённости внутри исследуемой среды при осуществлении ОА ангиографии. Каждый А-скан компенсировался на одномерный профиль освещённости, полученный из Монте-Карло моделирования. Такое моделирование реализовано для трёхмерного случая и учитывает точную геометрию сложной кольцевой засветки ОА системы и геометрию приёма сигналов ультразвуковой антенны с большой численной апертурой. Кроме того, автором проведён детальный анализ изменения профиля освещённости при изменении положения фокуса ОА системы. Также во второй главе описан разработанный метод ОА реконструкции изображений, включающий в себя модифицированный метод синтеза апертуры (SAFT) и учитывающий, как пространственный отклик ультразвукового датчика, рассчитанный в первой главе диссертационной работы, так и вычисленное в рамках трёхмерного Монте-Карло моделирования распространения света в биоткани пространственное распределение оптической освещённости. Возможности метода реконструкции демонстрируются на данных модельных и *in vivo* экспериментов. Особое внимание уделяется автором сравнению качества ОА реконструкции при использовании разработанного метода и традиционного метода SAFT в зависимости от вариации оптических параметров среды, используемых при расчёте освещённости, геометрий засветки и положений фокуса ультразвуковой антенны. Автором продемонстрировано, что применение разработанного метода реконструкции обеспечивает в 3 раза улучшенное продольное пространственное

разрешение, улучшенный в 2.5 раза контраст в зоне фокуса антенны, в то время как компенсация освещённости позволила повысить уровень сигнала с больших глубин.

В третьей главе предложен метод нахождения пар оптимальных длин волн, обеспечивающих минимальную погрешность ОА определения степени насыщения крови кислородом на глубинах от 2 до 8 мм. В главе проведён детальный анализ величины погрешности в зависимости от погрешности определения оптических параметров среды, отношения сигнал/шум измеряемого ультразвукового давления и диаметра сосуда, в котором проводятся измерения оксигенации крови. В рамках аналитического исследования автором было показано, что пара длин волн 658 ± 40 нм и 900–1069 нм обеспечивает минимальную погрешность для наиболее точных оценок оксигенации крови при двухволновой ОА-визуализации.

В четвёртой главе проведено экспериментальное сравнение традиционных (основанных на амплитудах ОА сигналов) и бескалибровочных (на основе измерения эффективного коэффициента затухания по спаду ОА сигнала) методов определения степени насыщения крови кислородом при осуществлении как *in vitro*, так и *in vivo* ОА измерений. В ходе *in vitro* и *in vivo* экспериментов было показано, что бескалибровочный метод оценки оксигенации крови на основе спада сигнала даёт более значительные расхождения с табличными данными, что говорит о нецелесообразности его использования в отличие от метода, основанного на амплитудах ОА сигналов, который обеспечивает хорошую точность оценок оксигенации. При этом в ходе *in vivo* эксперимента автором было получено экспериментальное подтверждение результатов выбора оптимальных пар длин волн лазерной засветки для определения оксигенации крови, описанных в Главе 3.

В заключении представлены основные результаты работы.

Научная новизна

В ходе диссертационного исследования автором был разработан новый метод решения обратной задачи оптико-акустической визуализации, который учитывает, как функцию размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны, так и распределение освещенности лазерного излучения в среде. Метод позволяет получать восстановленные изображения живых объектов с улучшенными пространственным разрешением и контрастом. Автором впервые проведено теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности от лазерной длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде. Исследование показало, что для минимизации погрешности в определении степени оксигенации крови на глубинах от 2 до 8 мм необходимо использовать пары длин волн в диапазонах 658 ± 40 нм и 900-1069 нм в условиях неизвестного пространственного распределения освещенности. Кроме того, данные теоретические оценки были подтверждены серией *in vivo* экспериментов по двухволновому определению степени насыщения крови кислородом амплитудным методом. В ходе диссертационной работы автором было проведено сравнение двух методов оценки оксигенации: на основе измерения амплитуд оптико-акустических сигналов и на основе определения эффективного коэффициента затухания оптико-акустических сигналов. В результате было показано, что мультиспектральный оптико-акустический метод оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах, основанный на измерении амплитуд, обеспечивает лучшую точность по сравнению с методом, основанным на нахождении коэффициента затухания оптико-акустического сигнала в сосуде. Кроме того, амплитудный метод позволяет в *in vivo* эксперименте определять значение оксигенации крови внутри кровеносного сосуда со среднеквадратичным отклонением не более 5%. Полученные результаты представляются существенным

продвижением в развитии реконструктивных алгоритмов в оптико-акустической диагностике.

Практическая значимость

Диссертационное исследование вносит вклад в развитие методов количественной оптико-акустической реконструкции, которые могут быть использованы в медицине и экспериментальной биологии для получения изображений кровеносной системы биологических тканей с возможностью локального определения степени насыщения крови кислородом в каждом кровеносном сосуде, что является важным для различных медико-биологических задач при применении в клинической практике.

По материалу диссертации можно сделать ряд замечаний:

1. В ряде случаев автором некорректно использованы термины, дословно переведённые с английского языка. Например, на странице 41 для пояснения метода NNLS (non-negative least squares) дан перевод названия метода как «неотрицательные наименьшие квадраты». При этом сам метод используется надлежащим образом, и на других страницах диссертации дана правильная трактовка его названия (например, страница 45, [метод] «для нахождения вектора решения с условием неотрицательности»).

2. Представляется неудачным использование понятия «Количественные ОА измерения» (страница 6), что, по-видимому, является не совсем удачным переводом с английского, например, см. название статьи [86] “Quantitative photoacoustic microscopy...”

3. В диссертационной работе при теоретической оценке оптимальных длин волн (Глава 3) используется модель экспоненциально затухающей освещённости. Эта упрощённая модель освещённости оправдывается предположением, что биологическая ткань представляет собой среду с пространственно-однородными оптическими свойствами, а кровеносный сосуд представляет собой плоский слой, заполненный кровью. Это предположение является недостаточно обоснованным, потому что биологическая ткань имеет сложные структуры с неоднородными оптическими свойствами, и целесообразно использовать, например, методы Монте-Карло моделирования для определения освещённости.

Общая оценка работы

Высказанные замечания не изменяют положительной оценки выполненной работы. Работа сделана на высоком научном уровне, с использованием современных математических и численных методов применительно к актуальным биомедицинским задачам. Результаты работы опубликованы в ведущих российских и международных журналах, были представлены на российских и международных конференциях по направлениям биомедицинской диагностики. Разработанные в диссертационной работе методы реконструкции могут быть использованы в медицине и экспериментальной биологии для получения ангиографических изображений биологических тканей с возможностью локального определения степени насыщения крови кислородом в каждом кровеносном сосуде, что является важным для диагностики новообразований, для мониторинга заживления ран, а также в экспериментальной медицине для анализа гемодинамики мозга мелких лабораторных животных.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликована 21 работа автора, из которых 9 статей опубликовано в рецензируемых российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК, и 12 работ в сборниках материалов конференций.

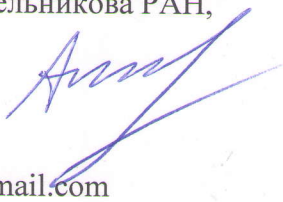
На основании вышесказанного мы считаем, что представленная диссертация «Развитие методов реконструктивной оптико-акустической визуализации биологических тканей» удовлетворяет всем требованиям ВАК, а её автор В.В. Перекатова заслуживает

присуждения степени кандидата физ.-мат. наук по специальностям 01.04.03 – Радиофизика и 01.04.21 – Лазерная физика.

Диссертационная работа В.В. Перекатовой и отзыв обсуждены и одобрены на заседании научно-квалификационного семинара «Биомедицинская радиоэлектроника» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук 12 февраля 2020 г. (протокол № 3 от 20.01.2020). На семинаре присутствовало 8 сотрудников, в том числе 4 доктора и 4 кандидата физико-математических и технических наук – специалистов по диссертации.

Отзыв подготовил:

Ведущий научный сотрудник ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН,
д.ф.-м.н., проф.



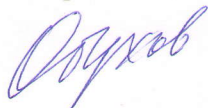
Аносов А.А.

номер телефона +79160743159

адрес электронной почты: andreyanosov1961@gmail.com

Заместитель председателя научно-квалификационного семинара по направлению «Биомедицинская радиоэлектроника»

д.ф.-м.н.



Обухов Ю.В.

Учёный секретарь научно-квалификационного семинара по направлению «Биомедицинская радиоэлектроника»

к.т.н.



Сушкова О.С.

Контактные данные института:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук (ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН), 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, корп. 7, тел. +7 (495) 629 3574, электронная почта: ire@cplire.ru, сайт: <http://www.cplire.ru/rus/>