

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Кравчук Дениса Александровича
«ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ
ЭРИТРОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ОПТОАКУСТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА И
РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭКСПРЕСС-
АНАЛИЗА», представленную на соискание ученой степени доктора
технических наук по специальности 2.2.12 – Приборы, системы и
изделия медицинского назначения

1. Актуальность темы диссертации

Проблема загруженности медицинских клинических лабораторий в российском здравоохранении достаточно актуальна. Решение её возможно путем создания новых методов и средств лабораторной диагностики, позволяющих в кратчайшее время получать достоверный анализ. Диссертационная работа Кравчук Д.А. посвящена новым теоретическим исследованиям и практической разработке в области создания нового вида экспресс-диагностики крови, дающего широкий спектр диагностических показателей при минимальном времени анализа с возможностью интеграции в сегмент электронного здравоохранения. Разработанный метод оптоакустического анализа крови имеет хорошую перспективу широкого внедрения в клиническую практику с учетом значительного количества проводимых гематологических анализов. Разработанная автором методология аналитической диагностики форменных элементов крови на основе оптоакустического эффекта позволяет получать качественно новые результаты для определения уровня гематокрита, агрегации и кислородонасыщения эритроцитов, обнаружения внутриэритроцитарных инфекций и патологий формы эритроцитов, что расширяет диагностические возможности при принятии терапевтических решений.

Разработанные принципы оптоакустической диагностики, основанные на регистрации сформированных ультразвуковых волн в биологических пробах посредством поглощения коротких оптических импульсов за счет термоупругого механизма, имеют ряд преимуществ, определяемых свойством биомедицинской оптики имеет высокий контраст оптической абсорбции хромофоров ткани. Это является основным преимуществом метода оптоакустической диагностики по сравнению с другими методами, такими как ультразвукография. Следует отметить, что ранее не проводились клеточные моделирования биологических тканей, с подсчетом клеток и обнаружением внутриклеточных неоднородностей (инфекций) оптоакустическим методом.

2. Новизна и достоверность основных выводов и результатов работы

В диссертации получены следующие новые научные результаты.

1. Разработаны математические модели оптоакустического преобразования оптического излучения в присутствии неагрегированных и агрегированных эритроцитов с установлением степени агрегации, а также с учетом кислородонасыщения и дезоксигенации эритроцитов в крови, с использованием метода Монте-Карло.

2. Теоретически исследован оптоакустический эффект в модельной биологической жидкости с использованием разработанных поглотителей моделей форм эритроцитов, включающий:

- двухмерную модель изменения формы эритроцитов;
- моделирование пространственного распределения двояковогнутых эритроцитов при условии не перекрытия частиц;
- акустические сигналы и спектральные плотности мощности для гематокрита 45% с эритроцитами сферической и двояковогнутой формы позволяют определить изменения формы эритроцитов на ранних стадиях.

3. Разработан метод экспресс-диагностики состояния форменных элементов на основе оптоакустического эффекта, включающий:

- разработку двухлучевой системы экспресс анализа форменных элементов крови, отличающуюся наличием двух источников лазерного излучения на различных длинах волн (532 нм и 1064 нм), позволяющую визуализировать исследуемые образцы ткани по результатам измерения оптоакустических сигналов;

- программы для обработки и отображения информации системы экспресс анализа для персонального компьютера (зарегистрированные в Роспатент, заявка № 2023610836). Проведено ускорение расчетов, с помощью открытого кода, на основе распараллеливания задач графическим ускорителем на плате GPU (графического ускорителя), отличающаяся ускорением расчетов в несколько раз в сравнении с CPU.

3. Достоверность основных результатов диссертационной работы подтверждается корректным использованием математического аппарата, методов теории случайных процессов, спектрального анализа, теории обработки сигналов, математического моделирования. Подтверждается соответствием результатов теоретических исследований данным экспериментов.

4. Практическое значение результатов

1. Разработана методика установления уровней гематокрита и агрегации форменных частиц на основе исследований оптоакустического эффекта в присутствии неагрегированных и агрегированных моделей эритроцитов, а также методика установления уровня кислородонасыщения и дезоксигенации эритроцитов.

2. Разработан алгоритм моделирования образцов крови с агрегированными и единичными эритроцитами с помощью компактных кластеров.

3. Разработана методика исследования оптоакустического сигнала для обнаружения внутриэритроцитарных инфекций на ранних стадиях на примере моделирования трех фаз заражения малярийным паразитом.

4. Разработана методика увеличения контраста и глубины формирования акустического сигнала при оптоакустическом эффекте в присутствии наночастиц.

5. Предложен метод трехмерного моделирования изменения формы эритроцитов для регистрации патологических форм оптоакустическим методом.

6. По результатам экспериментальных измерений значений гематокрита в крови человека установлена высокая корреляция между измерением оптоакустическим методом и фактическим гематокритом крови, измеренным в лабораторных условиях.

7. Разработана структура построения биотехнической системы экспресс-анализа состава крови с помощью оптоакустического метода. Разработан алгоритм восстановления изображения форменных частиц крови на основе оптоакустического сигнала с помощью нейронных сетей.

5. Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации Кравчук Д.А., определяются следующими моментами:

1. Обширной экспериментальной проверкой функционирования разработанной аппаратуры, в первую очередь, разработанных диссертантом пьезоэлектрических датчиков-зондов.

2. Проведенной в большом объеме апробацией предложенных диссертантом методов диагностики клеток крови, как в условиях стендовых испытаний, так и, что особенно существенно, в условиях клинических испытаний.

3. Корректностью оригинальных теоретических предпосылок, разработанных диссертантом.

4. Адекватностью и корректностью в целом примененного диссертантом математического аппарата, используемого для описания формирования пульсовых волн.

4. Общая оценка диссертационной работы

Докторская диссертация Кравчук Д.А. является научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные технические и технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие медицинского приборостроения страны.

Диссертация представляет собой завершённый научный труд, выполненный автором самостоятельно и на высоком научно-техническом уровне. Результаты проведенных исследований характеризуются научной новизной и практической ценностью. Работа относится к одному из актуальных направлений развития медицинского приборостроения – неинвазивным оптоакустическим исследованиям с применением нанотехнологий. На основе теоретических и экспериментальных исследований решен ряд проблем теоретического характера и разработаны новые методы анализа клеток крови, что даёт возможность повысить качество и надежность приборов и систем экспресс-анализа крови.

5. Апробация работы

Опубликованные работы в ведущих рецензируемых журналах и изданиях отражают основные результаты диссертации.

Результаты работы нашли отражение в материалах авторитетных международных и российских конференций по проблемам медицинского приборостроения и оптоакустике.

Результаты диссертационной работы внедрены на предприятиях, в том числе при разработке опытного образца и проведении клинических исследований: "Tiara Medical" (г. Санкт-Петербург); НПП "Монитор" (г.

Ростов-на-Дону); ЗАО ОКБ "РИТМ", (г. Таганрог); ООО "МРТ диагностика" (г. Воронеж), ООО "Т Сервис" (г. Воронеж); ООО "Эксперт плюс" (г. Воронеж); ООО "Медицинская диагностика"; ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; ООО «Медторг+» (г. Воронеж) - создание опытного образца прибора экспресс анализа; ФГБУ «СКК «Северокавказский» Министерства обороны РФ – испытания опытного образца экспресс анализа.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации. Отсутствуют противоречия между данными автореферата и диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК. Тема диссертационного исследования и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

6. Замечания по диссертационной работе

1. В тексте местами встречаются неопределенности и стилистические неточности; так, например, на стр. 26 комментариев к выражению (1.4): «Если спектр имеет следующий вид [21]:, где ω - частота ультразвуковых сигналов.» Вывод из данного предположения отсутствует в тексте. Непонятно, что будет, если спектр будет иметь такую форму. На стр. 50 встречается неудачная словесная конструкция «.. волн, порожденных поглощением излучения Бира...». Можно предположить, что подразумевается закон поглощения Бугера-Ламберта-Бера. На стр. 52: «При малом геометрическом диаметре источника по сравнению с акустической волной...»; непонятно, почему диаметр источника является «геометрическим»; разве существуют еще какие-либо типы диаметров? Очевидно, размер источника надо сравнивать не с «волной», а с длиной волны.

2. На стр. 51-52 (рис. 2.1 – 2.3) представлены результаты теоретического рассмотрения оптоакустического отклика сферы и сферических оболочек на импульсный нагрев излучением. Комментарии в тексте вызывают ряд вопросов и замечаний. В частности, речь идет о длительности дельта-импульса, который почему-то определяется греческой буквой «сигма», а не «дельта»; по общему соглашению, длительность дельта-импульсов при теоретическом анализе полагается равной 0. Из текста можно понять, что рассматривался случай нагрева гауссовым световым импульсом, который действительно при условии постоянства энергии и убывающей до малых значений ширине допускает асимптотическое представление в форме дельта-импульса. Кроме того, нечетко определена структура рассматриваемых источников и комментарии к рисункам (в частности, к рис. 2.1). «Экспоненциально убывающего поглощения в пространстве» - о каком пространстве идет речь? Судя по тексту, во всех трех случаях рассматривается бугеровское поглощение излучения в трех типах сферических объектов – сплошной сфере, сферической оболочке конечной толщины и тонкой оболочке. Нечеткость в формулировке условий и интерпретации полученных результатов затрудняет их восприятие.

3. Раздел 3.2. диссертационной работы (в частности, статистическое моделирование структуры ансамблей эритроцитов, стр. 68-69) вызывает следующий вопрос – почему автор ограничился случаем двумерного моделирования, а не рассмотрел случайные ансамбли эритроцитов в трехмерном пространстве. На мой взгляд, этот случай более реалистичен.

4. На рисунке 3.5 представлены модельные спектральные плотности акустических сигналов в зависимости от числа элементарных акустических источников (эритроцитов), определяемого значением гематокрита. На мой взгляд, эти графики в значительно большей степени отражают спектральную функцию используемого прямоугольного окна во временной области, ограничивающего анализируемую реализацию сигнала. Судя по рисункам 3.3 и 3.4, ширина окна около 100 нс, что согласуется с нулями графиков

спектральной плотности на рис. 3.5 (около 10 МГц, 20 МГц и т.д.). Спектральные плотности самих модельных сигналов предположительно являются однородными, поскольку сигналы по характеру близки к белому шуму в рассматриваемых интервалах частот (см. рис. 3.3 и 3.4).

5. Результат, представленный на рис. 3.6, требует дополнительного обсуждения. Во-первых, формулировка «нормированная амплитуда СПМ» представляется несколько неудачной, поскольку эта величина определяет среднюю мощность акустического сигнала. Характер зависимости этой величины от числа источников, определяемого уровнем гематокрита, должен быть близок к линейному. Это следует из некогерентного сложения акустических сигналов от большого числа случайным образом распределенных источников. Этот близкий к линейному характер мы и видим на графике рис. 3.6. Следовало бы на графике показать доверительные интервалы, характеризующие разброс значений средней мощности при моделировании.

7. Заключение

Отмеченные недостатки не снижают общей высокой научной и практической ценности представленной диссертационной работы и носят рекомендательный характер.

Диссертация «Исследование принципов диагностики состояния эритроцитов на основе оптоакустического эффекта и разработка биотехнической системы экспресс-анализа» соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 в ред. от 18.03.2023) и п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», а ее автор Кравчук Денис Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12 – «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

Я, Зимняков Дмитрий Александрович, согласен на обработку персональных данных в документах диссертационного совета.

Официальный оппонент:

Зимняков Дмитрий Александрович

доктор физико-математических наук (01.04.05 «Оптика»), профессор, заведующий кафедрой «Физика».

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»

13.09.2023 *Зимняков Д.А.*

г. Саратов, ул. Политехническая, 77, СГТУ имени Гагарина Ю.А. корпус 1, комната 327.

тел.: (8452) 99-86-24, 99-86-26; факс 713-81-09;

e-mail: zimnykov@mail.ru

«Подпись Зимнякова Д.А. заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета СГТУ

имени Гагарина Ю.А.



Потапова А.В.