

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Свиридова Александра Петровича на тему “Лазерно-индуцируемые термопроцессы в соединительных тканях и их оптическая диагностика” по специальности 05.27.03 – квантовая электроника, представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук

Актуальность избранной темы. Исследования термических процессов, инициируемых в биотканях лазерным излучением, и определение измеряемых физических параметров, отражающих состояние биоткани в ходе лечебного лазерного воздействия, являются важным этапом на пути создания современных лазерных медицинских систем с обратной связью. Такие системы необходимы, прежде всего, с точки зрения безопасности и эффективности лазерных медицинских процедур. В диссертации Свиридова А.П. ставятся задачи, направленные на выявление управляющих параметров, значения которых указывают на достижение условий, обеспечивающих лечебный эффект. В таком случае на управляющие элементы лазерной системы посыпается команда об изменении мощности излучения. Современные информационные технологии позволяют в качестве управляющих параметров использовать сложные функционалы измеряемых физических величин. В качестве измеряемых физических величин удобно использовать показания оптических датчиков, измеряющих интенсивность света в видимом и ИК диапазоне, поскольку оптические методы, как правило, являются неразрушающими и совместимыми с системами доставки лазерного излучения к операционному полю. Поэтому актуальной задачей является развитие оптических методов контроля характеристик биологических тканей при лазерном нагреве и исследование с помощью этих методов физико-химических процессов, индуцируемых в биотканях на микро- и макроуровне. Такие исследования необходимо проводить сначала на выделенных биологических тканях животных (*in vitro*), затем на тканях живых животных (*in vivo*). В случае положительного результата этих экспериментов можно переходить к клиническим испытаниям. В ходе исследований определяются основные параметры лазерного излучения, обеспечивающие наилучшие результаты с точки зрения эффективности лечебного результата и побочных действий. К таким параметрам относятся длина волны, длительность и скважность импульсов, плотность мощности лазерного излучения, продолжительность процедуры. Клинические испытания должны проводиться на лазерных системах, соответствующих высоким современным требованиям к медицинской технике. Понятно, что решение подобных задач возможно лишь при совместной работе коллектива специалистов по лазерной технике, лазерной медицине, биофотонике, биофизике, медицине, морфологии тканей, инженеров и техников. Однако основой такой работы являются исследования физико-химических процессов в интересующих биологических тканях. В диссертации главное внимание сосредоточено на исследованиях термических процессов в соединительных тканях, таких как, хрящи, кости, кожа, роговица глаза, мышечно-фасциальная система, жировая ткань. Для них характерно наличие фибрилл коллагена (кроме жировой ткани) и все они выполняют важные (опорные, защитные и др.) функции в организме человека. Лазерное излучение способно нагреть эти ткани в заданной

области по заданному сценарию и осуществить модификацию их свойств, таких как пластичность и форма, сохранив их жизнеспособность. Поскольку диссертация Свиридова А.П., посвящена разработкам интеллектуальных лазерных медицинских систем с обратной связью, предназначенных для термопластики соединительных тканей, то в силу сказанного, она является актуальной. Представленная диссертационная работа соответствует специальности 05.27.03 – квантовая электроника.

Обоснованность научных выводов и положений. Каждая глава диссертации заканчивается соответствующими итоговыми выводами. По окончанию последней главы приведены также общие выводы диссертации из 11 пунктов. Кроме того, во Введении диссертации сформулированы защищаемые положения из 5 пунктов. Все выводы Глав, общие выводы диссертации и защищаемые положения обоснованы и являются логическим следствием экспериментальных и теоретических исследований, приведенных в диссертации.

Достоверность и новизна. Полученные в диссертации результаты можно считать достоверными, поскольку они подтверждаются множеством повторных экспериментальных проверок автора диссертации и воспроизводятся в работах других авторов, сопровождаются анализом ошибок и областей достоверности. Все они прошли апробацию в научном сообществе при публикациях в рецензируемых журналах и выступлениях на международных и российских конференциях. В автореферате приведен список из 63 публикаций по теме диссертации, среди которых 61 статья в научных журналах или монографиях, один патент и одно свидетельство Государственной службы стандартных справочных данных (ГСССД) о методике измерений физических характеристик материалов.

Среди основных результатов диссертации, обладающих новизной и приоритетностью, следует отметить следующие результаты.

Разработан новый подход к пластике хрящей, основанный на лазерном нагреве, проведены пионерские исследования поведения интенсивности зондирующего пучка света и механических напряжений в хряще в зависимости от температуры в ходе лазерного нагрева, доказано, что в момент релаксации напряжений интенсивность зондирующего света достигает экстремального значения. Аналогичное поведение наблюдалось для контраста спекл-картин. Эти исследования легли в основу контрольной системы при разработке лазерной медицинской аппаратуры по изменению формы хрящей перегородки носа. Разработанный при участии автора диссертации лазерный медицинский аппарат и медицинская методика в настоящее время сертифицирован и используются в клиниках России и Греции.

Разработана методика бесконтактного измерения оптических и теплофизических характеристик биотканей, с помощью которой создан оптический и теплофизический эквивалент хряща на основе полиакриламидного гидрогеля для моделирования температурных полей при лазерном нагреве хрящевых тканей и калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

Разработан метод управляемого лазерного нагрева среды по заданному сценарию. Предложено использование системы, включающей управляемый лазерный нагрев с

радиометрическим контролем температуры, для биомедицинских применений и для калориметрии энергоемких термических процессов в открытых системах.

Экспериментально показано, что контуры равной интенсивности обратно отраженного света при зондировании анизотропной среды имеют форму эллипсов, соотношение осей которых указывают на степень анизотропии.

Разработана методика визуализации скрытой текстуры тканей с помощью преобразования кросс-поляризационных цифровых изображений в матрицу коэффициентов корреляции всевозможных подматриц исходного изображения по отношению к шаблонной матрице.

Получены аналитические выражения для фазовой функции рассеяния света и матрицы рассеяния биотканей, основанные на двухфазной модели со случайно ориентированными границами раздела фаз.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные в диссертации результаты были использованы для выявления физических величин, с помощью которых можно управлять мощностью лазерного излучения при коррекции формы хрящей. Метод бесконтактного измерения коэффициента поглощения, температуропроводности и теплоемкости биотканей и биоматериалов был использован при разработке оптического и теплофизического эквивалента хряща, позволяющего моделировать температурные поля при лазерном нагреве. Такой эквивалент использовался для калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

Предложены системы, позволяющие с помощью лазера нагревать биоматериалы по заданному сценарию и контролировать тепловые процессы. Это открывает возможности для калориметрии энергоемких процессов в открытой системе.

Разработанный метод визуализации скрытой текстуры биотканей может применяться, чтобы контролировать их модификацию при действии различных физических факторов. Была создана поляризационная камера, которая использовалась для визуализации раннего фиброза кожи при рентгеновском облучении. Это важно при определении дозы при лучевом лечении рака. Метод измерения контуров равной интенсивности при диффузном отражении тонкого поляризованного луча позволяет выявить изменения оптической анизотропии тканей, что важно при планировании лазерных операций.

Полученные выражения для плотности вероятности угла рассеяния и матрицы рассеяния позволяют рассчитать блуждание пучка поляризованного света в двухфазной неоднородной среде и преодолеть недостатки существующих моделей.

Проведено более 1100 операций по коррекции формы перегородки носа человека с помощью лазерной аппаратуры, разработанной на основании исследований, проведенных автором диссертации или при его непосредственном участии.

Как видно, полученные в диссертации результаты уже используются на практике, они имеют также фундаментальный научный аспект и социальную значимость. Их можно рекомендовать для применений в ряде научно-исследовательских институтов и образовательных учреждений, таких как ФИАН, ИОФАН, Институт спектроскопии РАН, Физический факультет МГУ, Московский медицинский университет, Саратовский Государственный Университет, МИФИ, МФТИ, МВТУ, ИРЭ “Полюс”, ГОИ и др.

Структура и содержание диссертации. Диссертация состоит из Введения, 5 глав и списка литературы из 460 наименований, включает 13 таблиц и 133 рисунка. Общий объем диссертации – 280 страниц машинописного текста с интервалом 1.5 и шрифтом 12 калибра.

Во **Введении** обосновывается актуальность темы, сформулированы цели диссертационной работы, и конкретные задачи, которые необходимо решить для достижения поставленных целей.

Целями работы являются: а) исследование термических процессов в соединительных тканях, индуцируемых лазерным воздействием и разработка методов их диагностики и б) определение измеряемых параметров, характеризующих состояние тканей, с помощью которых можно управлять мощностью лазерного излучения медицинских систем. Отдельными пунктами обоснованы степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, достоверность полученных результатов и апробация работы. В конце введения сформулированы положения, выносимые на защиту из 5 пунктов.

Глава 1 начинается с ретроспективного обзора работ по лазерной инженерии хрящей, среди которых и работы с участием автора диссертации. Затем приведены основные результаты экспериментальных исследований по лазерному изменению формы хрящей перегородки носа и ушной раковины на выделенных образцах, подопытных животных (кроликах, свиньях), и клиническим испытаниям. Они показали принципиальную возможность лазерной термопластики хрящей и выявили оптимальные параметры лазерного излучения с точки зрения лечебного действия. Этот раздел заканчивается описанием методики исправления формы перегородки носа и разработанного при участии автора диссертации медицинского инструментария и лазерного аппарата с обратной связью. В другом разделе первой главы описаны экспериментальные исследований коррекции формы реберно-хрящевого комплекса детей в случаях деформаций грудной клетки. Определены условия, при которых обеспечивается устойчивый эффект изменения формы цельного реберного хряща толщиной до 10-12 мм. В ходе этих исследований проводились измерения температурных полей, индуцируемых в реберных хрящах лазерным излучением, и релаксации механических напряжений. Показана возможность изготовления лазерной модели грудной клетки с хрящевыми элементами для предоперационного планирования лазерных операций методом лазерной стереолитографии.

Затем в диссертации исследуются физико-химические аспекты лазерной подтяжки поверхностной мышечно-fasциальной системы человека, которая входит в мимическую систему лица. Метод основан на сокращении размеров коллагеновых волокон при лазерном нагреве. Исследования проводились сначала на выделенных тканях, затем на животных *in vivo* (собаках) и, завершились клиническими испытаниями, давшими положительный результат. Последний раздел первой главы посвящен обработке костных тканей УФ излучением эксимерных лазеров и ИК излучением CO₂ лазеров. Одним из направлений этой работы являлся поиск оптимальных условий для формирования отверстий в окостеневшем овальном окне среднего уха (отосклероз) при лечении потери слуха. Исследованы механизмы лазерной абляции костной ткани излучением эксимерных

лазеров с точки зрения скорости аблации, амплитуды акустических волн и неровностей дна кратера. Для СО₂-лазера определены условия карбонизации коллагена кости и предложена диффузная модель образования частиц сажи, влияющая на динамику поглощения лазерного излучения. Исследована динамика образования и рекомбинации свободных радикалов в коллагенсодержащих тканях при действии УФ излучения эксимерных лазеров и влияние продуктов химических реакций на коэффициент поглощения. Изучено влияние атмосферного кислорода на эти процессы. Показана возможность понижения порога лазерной аблации костной ткани за счет наработки поглощающих веществ.

Глава 2 посвящена исследованиям физико-химических процессов в хрящевых тканях при лазерном нагреве. После краткого обзора термических процессов в различных температурных диапазонах в диссертации рассмотрены ряд диффузионно-лимитированных процессов. К ним относятся диффузия тепла и массоперенос. Приведены распределения температуры и их динамика, измеренные с помощью тепловизора. Затем рассмотрена одномерная задача теплопроводности с лазерными источниками тепла, с граничными условиями, учитывающими испарение внутритканевой воды, переход воды связанного в свободное состояние. Даны оценки расстояния, на которое сместится элемент матрикса хряща в зависимости от условий лазерного облучения и расстояния от поверхности хряща. Анализ результатов моделирования с учетом порогов денатурации и стабильности новой формы предсказывает существование области допустимых режимов лазерного нагрева хрящей в координатах плотность энергии – время облучения. Экспериментальное исследование дегидратации хрящей при нагреве в вакууме и последующей гидратации выявило различные стадии высушивания хрящевой ткани в зависимости от времени. На первой стадии лимитирующим является диффузия свободной воды к поверхности образца, а на второй стадии переход связанной воды в свободное состояние. Исследования динамики светорассеяния на различных длинах волн излучения лазера на свободных электронах в диапазоне 2.2-8.5 мкм также выявило задержку времени денатурации, связанную с диффузией элементов матрикса хрящей.

Далее показано, что характер поведения интенсивности зондирующего луча света, проходящего через область лазерного нагрева хряща, и механические напряжения как функции температуры изменяется при достижении 70°C. Это позволяет разработать оптическую систему контроля начала изменения формы хрящей лазерным излучением. В работе приводится схема стенда для исследования физических свойств хрящевой ткани, включающего оптическую когерентную томографию, тензометрию, радиометрию, термопарные датчики, светорассеяние. Даны результаты исследований динамики светорассеяния и изменения профиля поверхности хрящей. Отдельным параграфом приводятся результаты измерений выхода протеогликанов из хряща по интенсивности рассеяния света, которые доказывают, что протеогликановая система хрящей может перестраиваться при лазерном нагреве.

Затем в диссертации описаны измерения оптических параметров хрящей (коэффициенты поглощения, рассеяния, фактора анизотропии) и их изменения при лазерном нагреве до 80 °C с помощью сдвоенной интегрирующей сферы и обратного

расчета Монте-Карло. Установлено, что коэффициент поглощения на длине волны 1.56 мкм уменьшается на 24% что необходимо учитывать при планировании лазерных медицинских процедур.

В конце Главы представлены результаты измерений коэффициентов поглощения хрящей и роговицы глаза методом импульсной ИК радиометрии, для пар длин волн, расположенных по разные стороны полос поглощения воды 2.9 и 6.1 мкм с одинаковыми значениями экстинции. Эксперименты проводились с помощью лазера на свободных электронах и показали, что для полосы 2.9 мкм с ростом температуры происходит смещение максимума в длинноволновую сторону.

Глава 3 посвящена разработкам, исследованиям и применением программируемого лазерного нагрева биотканей с помощью интеллектуальной системы, включающей пропорционально-интегрально-дифференциальный (ПИД) контролер, управляющий мощностью лазера, и измеритель температуры (тепловизор, термопара). Приводится описание принципиальных моментов авторской программы численного расчета нестационарного трехмерного температурного поля, индуцируемого в образце лазерным излучением при граничных условиях 3-го рода. Эта программа включена в методику измерения коэффициентов эффективного поглощения, температуропроводности и удельной теплоемкости для численного решения обратной тепловой задачи. Разработанная методика использовалась для разработки оптического и теплофизического эквивалента хрящей на основе полиакриламидного гидрогеля, предназначенного для калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

Далее моделируется температурное поле в образце при действии лазера, у которого мощность излучения управляется автоматически ПИД контроллером. Численно решая обратную тепловую задачу, определены параметры контролера, обеспечивающие минимальное отклонение температуры локальной области от заданного сценария для нагрева с постоянной скоростью или удержания температуры на постоянном уровне.

Показано, что поведение мощности при нагреве с постоянной скоростью практически линейно изменяется со временем, что предлагается использовать для измерения энタルпий энергоемких термических процессов в открытой системе. Даны оценки чувствительности такого метода.

Глава 4 посвящена диагностике биотканей по характеристикам отраженного света. Сначала приводятся результаты измерений динамики контраста спектральных картин, полученных с помощью цифровой камеры при отражении от образца хрящевой ткани зондирующего когерентного света в ходе лазерного нагрева. Показано, что этот параметр достигает минимального значения в момент релаксации механических напряжений, что позволяет использовать его для управления мощностью в лазерных медицинских системах. Затем исследуются контуры равной интенсивности сфокусированного пучка света, диффузно отраженного от фибрillлярной среды, такой как кожа, деминерализованная кость. Показано, что они имеют форму эллипсов, оси которых направлены вдоль фибрill, причем отношение полуосей эллипсов характеризуют степень оптической анизотропии среды. Далее приводится описание метода визуализации скрытых структур биотканей путем преобразования кросс-поляризованного цифрового изображения в области статистического подобия по отношению к текстуре,

заданной в виде матрицы-шаблона. Метод использовался для визуализации раннего фиброза вызванного в коже мышей рентгеновским излучением. Автором диссертации разработаны автоматизированные цифровые камеры для активной поляризационной видеорефлектометрии, позволяющие осуществлять анализ скрытых структур кожи и шейки матки.

В Главе 5 диссертации теоретически разработана оптическая модель биотканей в виде среды, состоящей из двух фаз с разными показателями преломления, со случайно ориентированными границами раздела. Получены аналитические выражения для плотности вероятности угла отклонения поляризованного света и соответствующей матрицы Мюллера. При этом учтены вероятности пребывания блуждающего фотона (пучка света) в различных фазах среды. В отличие от феноменологической фазовой функции Хейни-Гринштейна, широко используемой в биомедицинской оптике, предложенная функция имеет физическую основу, позволяет отслеживать состояние поляризации пучка частично поляризованного света при блуждании в биоткани и более реалистично описывает малоугловое рассеяние света.

Таким образом, поставленные задачи диссертации можно считать выполненными, а цели достигнутыми. Представленная к защите диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. В ней изложены также новые научно обоснованные технические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Замечания

По содержанию диссертации имеются замечания.

1. В диссертации приводится схема медицинского инструмента, используемого для коррекции формы перегородки носа. В нем имеется сапфировое окно, на периферии которого диаметрально вмонтированы две термопары для контроля температуры образца. Однако температура ткани в центре лазерного пятна и температура термопар будет значительно отличаться. В диссертации нет четкого обоснования такого подхода.

2. При лазерном нагреве хряща искривляется поверхность образца в области термического действия лазерного луча. Следовало бы оценить вклад этого процесса на точность измерения оптических параметров и влияние его на поведение зондирующих пучков, например, при контроле контраста спектральных картин.

Приведенные замечания не умаляют общей положительной оценки представленной диссертационной работы.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение.

Представленная к защите диссертация и автореферат диссертации Свиридова Александра Петровича на тему “Лазерно-индуцируемые термопроцессы в соединительных тканях и их оптическая диагностика” соответствует требованиям пп. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор

заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 05.27.03 – квантовая электроника.

Доктор химических наук, профессор,
Заведующий лабораторией фотодинамики наноструктур
Института проблем химической физики РАН

Надточенко Виктор Андреевич

27 октября 2015 г.

Подпись Надточенко В.А. заверяю:

должность

Фамилия И.О.

