

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Пономарчук Екатерины Максимовны на тему «Механическое разрушение биологических тканей в фокусированных импульсно-периодических ультразвуковых полях», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.7. Акустика.

Диссертационная работа Е.М. Пономарчук посвящена исследованию характеристик интенсивных импульсных фокусированных ультразвуковых полей и анализу вызываемых ими механических разрушений в биологических тканях различного типа, для дальнейшего практического применения в конкретных медицинских приложениях. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) находит все более широкое применение в медицинской практике. Несмотря на достигнутые к настоящему времени очевидные клинические успехи этого метода, следует отметить, что уже были выявлены ограничения использования HIFU механизма в неинвазивной хирургии и гистотрипсии. Так, диффузия тепла от нагреваемой ультразвуком области может приводить к перегреву окружающих тканей, а охлаждение биологической ткани при интенсивном кровоснабжении усложняет термическое разрушение ткани вблизи крупных кровеносных сосудов. Несмотря на незавершенность исследования механизмов взаимодействия мощных ультразвуковых импульсов с биологическими тканями в методах гистотрипсии, известно, что результат воздействия будет зависеть как от параметров ультразвукового поля, так и от свойств разрушаемой ткани. При этом автор диссертации указывает, что ультразвуковые импульсы с разрывом или в терминологии диссертации ударноволновые импульсы способны значительно ускорить процесс нагрева биоткани в фокусе, поскольку объемная скорость поглощения средой энергии ударных волн конечной амплитуды пропорциональна третьей степени амплитуды разрыва. Ударные волны фокусируются в очень малый объем и могут вызывать локальное вскипание биологической ткани в фокальной области размером ~ 100 мкм в течение миллисекунд. За этот промежуток времени диффузия тепла от быстро нагреваемого нелинейного фокального пятна не успевает распространиться на окружающие области. Таким образом, становится очевидной актуальность данной диссертационной работы, в которой автор анализирует количественные связи между получаемыми разрушениями биологической ткани и параметрами ультразвукового поля, вызывающего такие разрушения, с целью предсказания и планирования безопасного и эффективного клинического применения методов гистотрипсии, чему в широком смысле и посвящена настоящая диссертационная работа.

Результаты работы автора изложены в диссертации, состоящей из введения, пяти глав, заключения и библиографии. Диссертация содержит 170 страницу, включая 79 рисунков, 13 таблиц и 195 библиографических ссылок.

Во **введении** обсуждается актуальность темы исследования, современное состояние неинвазивных методов гистотрипсии в биомедицинских приложениях, обосновывается необходимость решения проблем, связанных с их развитием, излагаются цели и задачи диссертации, научная новизна, практическая значимость работы, методология исследования, положения, выносимые на защиту, обосновывается достоверность результатов, представляются данные об апробации работы и о публикациях.

Первая глава посвящена изложению результатов численных и физических экспериментов по изучению условий формирования высокоамплитудных ударных фронтов в нелинейных ультразвуковых полях, создаваемых фокусированными многоэлементными излучателями с различными возможностями электронной фазировки и, соответственно, управления структурой и уровнем создаваемых акустических полей. Рассмотрены случаи фокусировки ультразвукового поля как сравнительно простыми 12 элементными преобразователями, так и фазированной 256 элементной антенной. Полученные в первой главе результаты исследования фокусированных полей различных излучателей используются далее в экспериментах, представленных во всех последующих главах диссертационной работы.

Во **второй главе** приводятся результаты экспериментального исследования воздействия мощных импульсных фокусированных ультразвуковых пучков различной структуры и интенсивности на модель крупной гематомы человека как примера ткани с малой жесткостью. Была показана возможность и исследованы закономерности ее неинвазивного механического разрушения ультразвуковыми импульсами конечной амплитуды с разрывами. С использованием сканирующей электронной микроскопии было показано, что миллисекундные и субмиллисекундные ультразвуковые импульсы способны неинвазивно разрушить структуру крупной гематомы на фрагменты размером менее 210 мкм, что позволяет беспрепятственную удалять разжиженное содержимое гематомы тонкой иглой. При этом оказывается, что объемная скорость разрушения структуры может быть значительно увеличена без потери эффективности путем использования более коротких (субмиллисекундных) импульсов при соответствующем увеличении мощности до достижения необходимых амплитуд ударного фронта в фокусе.

Если во второй главе рассматривалось воздействия мощных импульсных фокусированных ультразвуковых пучков на биологические ткани с малой жесткостью, то в **третьей главе** приводятся результаты экспериментального

исследования воздействия мощных импульсных фокусированных ультразвуковых пучков на модель ткани предстательной железы человека, как примера ткани с большой жесткостью. Здесь впервые продемонстрирована возможность механического разрушения раковой опухоли простаты человека с помощью миллисекундных ультразвуковых импульсов.

Четвертая глава посвящена разработке концепции пороговой дозы ультразвукового излучения, необходимой для эффективного разрушения мягких биологических тканей. Для количественной оценки скорости и эффективности оказанного воздействия в работе использовался гистологический анализ и был разработан оригинальный нейросетевой алгоритм его реализации. Результаты исследования в этой главе сформулированы в качестве практических рекомендаций.

Последняя **пятая глава** диссертации посвящена исследованию возможностей планирования безопасного механического воздействия на мягкие биологические ткани вблизи газосодержащих органов. Такие биологические органы автор рассматривает как свободную поверхность для падающих акустических волн. Корреляция экспериментально получаемых разрушений с численно рассчитанными ультразвуковыми полями, создаваемыми в эксперименте, показала, что область приповерхностного разрушения коррелирует с пространственной структурой поля и при этом отличается от типичных разрушений, получаемых в отсутствие свободной границы вблизи фокуса ультразвукового воздействия. Полученные результаты позволили построить зоны безопасного расположения свободной границы ткани вблизи фокуса излучателя, исходя из структуры создаваемого ультразвукового поля и типичных размеров разрушений, вызванных ультразвуковой гистотрипсией с кипением в толще мягкой ткани.

В **заключении** приведены основные результаты диссертации и выводы. Полученные результаты имеют существенную практическую значимость в биомедицинских приложениях. Разработанные методики являются оригинальными и реализованы автором впервые.

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы.

Достоинством диссертации является то, что в ней систематизированы известные и оригинальные результаты, позволяющие реализовать ультразвуковую гистотрипсию с кипением биологических тканей с различной жесткостью в фокусированных полях с разрывом при импульсно-периодическом облучении и определить связь скорости и эффективности разрушения со свойствами исследуемых тканей. Диссертация имеет выраженную прикладную направленность. Автор убедительно демонстрирует возможности медицинских приложений приведенных в диссертации результатов. Пожалуй, впервые была предложена концепция акустической или,

как ее называет автор механической дозы воздействия. В диссертации показано, что для разрушения тканей средней жесткости (печени и миокарда) требуется в 3 раза меньшая акустическая доза, чем для ткани простаты человека. Разработанный автором оригинальный нейросетевой алгоритм количественного гистологического анализа показал, что пороговая доза ниже при использовании коротких (1–2 мс) импульсов, а длинные (5–10 мс) импульсы лучше разрушают структуру тканей с высоким содержанием коллагена. Все это говорит о **новизне** полученных результатов.

Нацеленность диссертации на практическую применимость исследованных методов свидетельствует об **актуальности** выполненных исследований.

Сочетание тщательно продуманного эксперимента и результатов компьютерного моделирования, выполненных на основе развитых автором методов, определяет **достоверность** выводов работы. Выводы, сделанные автором, согласуются с общими научными принципами, а методы исследования являются апробированными и современными.

При этом необходимо отметить, что диссертационная работа не лишена недостатков.

1. Во второй главе приводятся результаты измерения упругого модуля сдвига для гематомы. Однако очевидно, что гематома, как биологическое образование представляет собой вязкоупругую среду и модуль сдвига такой среды нужно характеризовать не только упругой, но и вязкой компонентой. Представляется, что обсуждение комплексного модуля сдвига позволило бы точнее определить границы применимости полученных в диссертации результатов.

2. Как уже отмечалось, автор предлагает использовать понятие дозы ультразвукового воздействия при гистотрипсии с кипением (механическую дозу), как произведения длительности используемых импульсов на их количество при условии возникновения кипения в течение каждого из импульсов. То есть энергия ультразвуковых импульсов ограничивается автором снизу условием кипения биологической ткани. Введенное понятие дозы не ограничивает энергию импульса сверху. Отмечается, что использование коротких импульсов (1–2 мс) позволило снизить пороговую механическую дозу для достижения одинаковой эффективности ультразвукового воздействия. Вместе с этим очевидно, что очень малой такая доза быть не может. В этой связи возникает вопрос об условиях применимости введенного понятия дозы ультразвукового воздействия, какие физические ограничения нужно удовлетворить, чтобы получить рекомендованные дозы ультразвукового воздействия.

Отмеченные недостатки не снижают общей оценки выполненных Е.М. Пономарчук исследований. Автор представил в диссертации обширный материал исследования особенностей фокусировки интенсивных ультразвуковых полей различной геометрии и вызванных ими эффектов разрушения (гистотрипсии) биологических тканей с различной жесткостью. Разработанные в диссертации методы и численные алгоритмы расчета являются оригинальными, а полученные в ходе исследований результаты имеют как научное, так и практическое значение. Основные результаты, лежащие в основе диссертации, опубликованы в рецензируемых научных журналах и докладывались на российских и международных научных конференциях.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация «Механическое разрушение биологических тканей в фокусированных импульсно-периодических ультразвуковых полях», представляет собой законченное научное исследование. Диссертация соответствует специальности 1.3.7. Акустика и требованиям Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор — Пономарчук Екатерина Максимовна — заслуживает присуждения искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.7. Акустика.

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, профессор,
профессор кафедры физики факультета разработки нефтяных и газовых месторождений Российского государственного университета нефти и газа (национального исследовательского университета) имени И.М. Губкина

Есипов Игорь Борисович

09.10.2023

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 65, корп. 1
Телефон: +7 (499) 507-86-81,
E-mail: kafedra_physics@mail.ru.

Подпись профессора И.Б. Есипова заверяю: