

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Е.М. Пономарчук посвящена исследованию особенностей механического разрушения биологических тканей различного типа импульсным фокусированным ультразвуком. Это новый ультразвуковой метод, который получил название гистотрипсии с кипением. Идея метода была предложена в 2010 году в совместных работах ученых из МГУ имени М.В. Ломоносова и университета штата Вашингтон (США) и состояла в воздействии мощных фокусированных ультразвуковых импульсов на биологическую ткань, в результате которого ткань разрушается до субклеточных фрагментов. В настоящее время благодаря физическому и численному моделированию возможностей интенсивного фокусированного ультразвука, а также биофизическим исследованиям, наблюдается интенсивное развитие данного метода для дальнейшего клинического использования в медицине. Представленные в диссертационной работе Е.М. Пономарчук исследования ударноволновых режимов фокусировки ультразвуковых полей различной геометрии и эффекты механического разрушения (гистотрипсии) биологических тканей с различной жесткостью в таких полях при импульсно-периодическом облучении являются актуальными и перспективными.

Диссертация состоит из введения, пяти оригинальных глав, заключения и библиографии. Каждая глава включает в себя краткое введение с обзором литературы в рамках поставленной задачи, оригинальную часть и выводы. Общий объем работы составляет 170 страниц, 79 рисунков, 13 таблиц и 195 библиографических ссылок.

Во **введении** к диссертационной работе обосновывается актуальность, новизна и практическая значимость исследуемой проблемы, приводится краткий обзор литературы, сформулированы цели и задачи работы, а также описывается методология исследования и положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена численным и физическим экспериментам по изучению условий формирования высокоамплитудных ударных фронтов в нелинейных ультразвуковых полях, создаваемых фокусированными многоэлементными излучателями. Здесь в §1.2 приведены результаты

численных экспериментов на модели 2-МГц 12-элементной кольцевой решетки с возможностью электронного смещения фокуса вдоль ее оси и показаны различия в нелинейных эффектах при электронной регулировке угла фокусировки акустических пучков и при фиксированной геометрии. Стоит отметить, что полученные в первой главе результаты характеризации полей различных излучателей используются далее в экспериментах, представленных во всех последующих главах диссертационной работы

Во **второй главе** диссертации Е.М. Пономарчук представляет результаты изучения воздействия мощных импульсных ультразвуковых пучков различной структуры и интенсивности на модель крупной гематомы человека как примера ткани с малой жесткостью. Приведены результаты по измерению модуля сдвига крупных гематом человека *in vitro* двумя методами: ультразвуковым диагностическим методом эластографии сдвиговой волной и методом индентра (вдавливания жесткого шарика). Особое внимание было обращено на изменение модуля сдвига с течением времени. Затем эта модель была использована для изучения микро- и ультраструктуры модели гематомы человека методами световой и сканирующей электронной микроскопии. При этом было показано, что устойчивость гематом к их механическому разрушению увеличивается по мере уменьшения содержания жидкости в них при постоянном модуле сдвига и ультраструктуре фибриновой сети, сдерживающей компоненты сгустка в единое целое.

В **третьей главе** в качестве примера биологической ткани с большой жесткостью рассмотрена ткань предстательной железы человека и изучались закономерности ее механического разрушения ударноволновыми ультразвуковыми импульсами. Экспериментально продемонстрирована возможность неинвазивной деструкции ткани предстательной железы и раковой ткани в ней. Показано, что необходимая доза (т.е. количество импульсов на фокус при их фиксированной длительности) для механического разрушения жесткой ткани простаты в 4 раза превышает необходимую для мягкой модели гематомы. Методами гистологического анализа, а также просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии была показана возможность двукратного ускорения процесса абляции ткани простаты путем использования более коротких импульсов (1 мс) при условии достижения достаточной амплитуды ударного фронта в фокусе.

Четвертая глава посвящена разработке концепции пороговой механической дозы, необходимой для эффективной механической деструкции мягких биологических тканей на примере тканей средней

жесткости. Предложена и исследована концепция механической дозы как произведения длительности используемых импульсов на их количество, доставляемое в каждую точку-фокус облучаемой пространственной сетки, при условии инициации кипения в течение каждого импульса. В качестве метрик, позволяющих оценить эффективность гистотрипсии с кипением при разных дозах воздействия в разных типах ткани, было предложено использовать объемную скорость абляции, долю недоразрушенной ткани и долю оставшейся коллагеновой ткани внутри области воздействия.

В пятой главе приведены результаты серии физических и численных экспериментов, посвященных безопасности импульсно-периодического ультразвукового воздействия на мягкие биологические ткани вблизи границы с газосодержащими органами. Наиболее опасный случай такого воздействия рассматривался на модели крупной гематомы *in vitro* с плоской воздушной границей. 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 воздушной границы вблизи фокуса воздействия.

В заключении приводятся основные результаты диссертации Е.М. Пономарчук, список публикаций автора по материалам диссертации и список литературы.

Диссертационная работа Е.М. Пономарчук представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на очень высоком научном уровне. Достоверность и обоснованность представленных в диссертационной работе результатов подтверждается проверочными численными и физическими экспериментами, а также соответствием результатов экспериментов априорной информации, теоретическим расчетам и результатам, полученным в работах других авторов.

В качестве основных **достоинств работы** можно выделить следующие:

- В модели гематомы человека как примере ткани с малой жесткостью измерены модули сдвига методами индентометра и эластографии сдвиговой волной и получены объемные разрушения в различных режимах гистотрипсии. Устойчивость гематом к механическому разрушению увеличивается со степенью ретракции при постоянной жесткости. Наибольшая скорость разрушения достигается при использовании импульсов субмиллисекундной длительности в гематомах с большим содержанием жидкости.

- Экспериментально продемонстрирована возможность гистотрипсии тканей предстательной железы человека и злокачественной опухоли в ней как примера ткани с большой жесткостью. Показано, что необходимая доза для механического разрушения ткани простаты в 4 раза выше, чем гематомы, при этом наибольшая скорость разрушения также достигается с помощью более коротких импульсов при достаточной амплитуде ударного фронта в фокусе
- Проведены физические и численные эксперименты по определению пороговых параметров акустического поля, позволяющих выделить пространственный объем вокруг фокуса, внутри которого расположение границы ткани с газосодержащими органами при облучении в режимах гистотрипсии может привести к их повреждению.

Основные результаты диссертации Е.М. Пономарчук опубликованы в 38 печатных работах, в том числе в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова, 1 статье в рецензируемом научном журнале из перечня ВАК РФ и 29 публикациях в сборниках трудов и тезисов Всероссийских и международных конференций.

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы.

В то же время к работе имеются замечания:

1. В главе 2 для анализа фрагментов, оставшихся после разжижения гематом, производится аспирация разжиженного содержимого медицинской иглой с диаметром отверстия 900 мкм, однако не обсуждается возможность наличия в разрушении фрагментов, превышающих диаметр отверстия иглы и, соответственно, не попадающих в выборку при анализе размеров фрагментов.
2. При использовании спиральной фазированной решетки в главе 4 для получения объемных разрушений в биологических тканях с помощью трехмерного электронного перемещения ее фокуса не освещен вопрос наличия или отсутствия компенсации изменения амплитуды в фокусе ультразвукового пучка при электронном смещении фокуса решетки внутри целевого объема.

Указанные замечания не умаляют заслуг соискателя в получении важных и интересных результатов, равно как и их высокой оценки и не влияют на общее впечатление от диссертации.

Результаты, представленные в диссертационной работе Е.М. Пономарчук, вносят существенный вклад в исследования фокусированных ультразвуковых полей различной геометрии и многопараметрический анализ вызываемых ими механических разрушений в биологических тканях

различного типа, для дальнейшего практического применения в конкретных медицинских приложениях.

Считаю, что диссертация «Механическое разрушение биологических тканей в фокусированных импульсно-периодических ударноволновых полях» 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 ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.7. Акустика.

Официальный оппонент:

кандидат физико-математических наук, доцент,
доцент кафедры акустики радиофизического факультета
Национального исследовательского Нижегородского государственного
университета имени Н.И. Лобачевского

Демин Игорь Юрьевич

09.10.2023

603022, г. Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23

Телефон: +7 (831) 462-31-06

E-mail: demin@rf.unn.ru

Подпись И.Ю. Демина заверяю:

Проректор по орг. и кадр. работе

Старкин С.В.

09.10.2023