

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Заболотної Наталії Іванівни
“Багатопараметричні поляризаційно-фазові методи і засоби відтворення та аналізу структури полікристалічних біологічних шарів при оцінюванні патологічних станів”,
подану на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю
05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

1. Актуальність теми дисертації

Однією із актуальних проблем сучасного медичного приладобудування є розробка досконалих нових методів та засобів ефективної діагностики та об'єктивного моніторингу стану організму людини із підвищенням достовірності оцінювання патологічних станів.

Зондування гістологічних зрізів біологічних тканин (БТ) та плівок біологічних рідин (БР) поляризованим світлом видимої та ближньої інфрачервоної області спектру є перспективним підходом до розвитку сучасних оптико-електронних технологій медичного діагностування, що дозволяє отримати якісно нові результати при дослідженнях морфологічного і функціонального станів біологічних шарів за рахунок високої чутливості поляризаційних характеристик розсіяних полів до оптичних властивостей та геометрії біологічних середовищ.

За останні роки сформувався самостійний напрямок – лазерна поляриметрія оптико-анізотропної складової біологічних тканин і рідин, що базується на використанні методів та засобів поляризаційного (координатні розподіли значень азимутів і еліптичності поляризації – “поляризаційні мапи”) та мюллер-матричного (координатні розподіли значень елементів матриці Мюллера – “мюллер-матричні зображення” (ММЗ)) картографування мікроскопічних зображень біологічних шарів (БШ). З метою визначення об'єктивних параметрів, які характеризують зміни оптичної анізотропії (орієнтації швидкої осі та оптичного фазового зсуву, пропорційного двоприменезаломленню) біологічних шарів, у рамках даного напрямку застосовувався комплексний статистичний, кореляційний та фрактальний аналіз розподілів значень поляризаційних і мюллер-матричних параметрів біологічних шарів. На цій основі диференційовано та оцінено патологічні зміни у оптично тонких біологічних шарах дерми шкіри, епітеліальних тканинах та ін., обумовлені злякисними станами та запальними процесами органів людини, зокрема на ранніх стадіях розвитку. Таке успішне діагностичне застосування методів і засобів лазерної поляриметрії у діагностиці структури оптично тонких біологічних шарів об'єктивно стимулює їх подальший розвиток і розповсюдження на більш складні багат шарові біологічні структури (БС).

Проте слід відзначити, що в наш час не існує єдиних теоретичних і методологічних підходів до створення методів та засобів поляризаційно-фазового відтворення структури багат шарових біологічних тканин та багатопараметричного об'єктивного аналізу

одержаних даних, що обумовлює недостатню достовірність оцінювання патологічних станів реальних біологічних структур в умовах багаторазового розсіювання поляризаційного зондуючого випромінювання. З іншого боку, за умов одноразового розсіювання головним недоліком існуючих методів та засобів поляризаційного та мюллер-матричного картографування біологічних шарів є недостатня відтворюваність експериментальних даних, що також обмежує достовірність діагностування патологічних станів.

Вказане вище визначає актуальність та обумовлює необхідність створення теоретичних засад, методів і засобів багатопараметричного поляризаційного відтворення та об'єктивного аналізу структури фазово-неоднорідних біологічних об'єктів з метою підвищення достовірності оцінювання патологічних станів на цій основі в системах поляризаційної діагностики гістологічних зрізів БТ (плівок БР), що є важливою науково-прикладною проблемою біомедичного приладобудування, яка потребує наукового теоретичного та експериментального обґрунтування. Саме такі питання вирішуються в роботі Заболотної Н.І. та визначили напрямок дисертаційних досліджень.

2. Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Проблема, вирішенню якої присвячена дисертація, відповідає пріоритетним напрямкам розвитку науки України. Дисертаційне дослідження проводилось згідно з напрямом досліджень Вінницького національного технічного університету та Міністерства науки і освіти України за такими держбюджетними темами, де автор дисертації був відповідальним виконавцем: «Розробка неінвазивних оптико-електронних систем поляризаційної томографії фазово-неоднорідних біологічних об'єктів» (ДР № 0112U001368); «Двовимірні лазерні поляризаційні методи та оптико-електронні технології діагностики структурних змін біологічних тканин при онкологічних захворюваннях» (ДР № 0114U003461); «Система автоматизованої багатофункціональної лазерної поляриметрії плівок плазми крові людини для діагностики патологічних змін молочних залоз» (№ ДР 016U004709).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі

Наукові положення, висновки і результати дисертаційної роботи Заболотної Н.І. достатньо обґрунтовані, що є наслідком коректного формулювання мети і задач досліджень, використання таких сучасних методів дослідження як методів стокс-поляриметрії, статистичного, кореляційного та фрактального аналізу, теорії матричної алгебри, основи теорії похибок та ін., а також узгодженістю результатів експериментальних та теоретичних досліджень.

Достовірність отриманих результатів також підтверджується впровадженням отриманих результатів у клінічну практику.

4. Наукова новизна отриманих у дисертації результатів

До найголовніших нових наукових результатів, отриманих дисертантом особисто, можна віднести такі наукові результати:

– вперше запропоновано диференціацію на групи мюллер-матричних зображень гістологічних зрізів багатошарових БТ (плівок БР) за величинами двопронезаломлення та орієнтації оптичних осей їх полікристалічних мереж та встановлено взаємозв'язки статистичних, кореляційних і фрактальних характеристик виділених груп мюллер-матричних зображень багатошарової біологічної структури із аналогічними характеристиками розподілів орієнтації осей та величин двопронезаломлення полікристалічних мереж, що лягло в основу формування нових методів двовимірного поляризаційного відтворення структури БШ при оцінюванні патологічних станів багатошарових біологічних структур;

– отримали подальший розвиток методи двовимірного відтворення полікристалічної структури оптично тонких БШ на основі їх мюллер-матричного картографування при оцінюванні патологічних змін БШ, які доповнено комплексним аналізом статистичних характеристик (оцінок початкового моменту 1-го порядку та оцінок центральних моментів 2-го – 4-го порядків), визначених для координатних, автокореляційних розподілів та логарифмічних залежностей спектрів потужності розподілів значень відтворених орієнтаційних та фазових параметрів анізотропії БШ, що дозволило підвищити достовірність оцінювання патологічних станів;

– вперше запропоновано метод прямого відтворення та аналізу координатного розподілу орієнтаційних параметрів полікристалічної структури оптично тонкого БШ, який полягає у поляризаційно-кутовому скануванні БТ серією лазерних пучків, селекції відфільтрованих зображень при формуванні умов поляризаційної візуалізації детермінованих орієнтацій осей полікристалічної мережі БТ та оцінюванні ступеня випадковості, координатної однорідності та масштабної самоподібності отриманого розподілу, що дозволяє підвищити достовірність оцінювання станів «норма – патологія» структури БШ;

– вперше розроблено метод прямої поляризаційної реконструкції та аналізу координатного розподілу фазових параметрів структури оптично тонкого БШ, який базується на прямому детектуванні координатного розподілу величини двопронезаломлення (фазових зсувів) шляхом узгодженої поляризаційно-фазової фільтрації лазерного зображення БШ, з подальшим оцінюванням ступеня випадковості,

координатної однорідності та масштабної самоподібності фазового розподілу, що дозволяє підвищити достовірність оцінювання станів «норма – патологія» структури БШ;

– вперше розроблено теоретичні основи мюллер-матричного відтворення координатних розподілів орієнтаційних та фазових параметрів структури «екранованих» зовні (внутрішніх) БШ двошарової біологічної тканини, які полягають у формуванні оптимального стану поляризації опромінюючого БШ лазерного пучка із гнучким стокс-поляриметричним зворотнім зв'язком та дозволяють підвищити достовірність поляризаційного діагностування патології реальних двокомпонентних біологічних тканин;

– вперше запропонована концепція побудови багатопараметричної системи поляризаційно-фазового відтворення та аналізу параметрів анізотропії БШ, яка за рахунок комплексного застосування методів прямого та мюллер-матричного відтворення розподілів орієнтаційних і фазових параметрів оптично тонких БШ відповідно парціальних та «екранованих» зовні БШ, а також комплексного статистичного аналізу координатних, автокореляційних розподілів та логарифмічних залежностей спектрів потужності розподілів значень виміряних параметрів, дозволила здійснити об'єктивне та достовірне оцінювання патологічних станів органів, при забезпеченні експериментальної гнучкості системи та розширених функціональних можливостях;

– вперше визначено метрологічні характеристики систем мюллер-матричного відтворення орієнтаційно-фазової структури БШ на основі запропонованих теоретичних основ комплексного статистичного, кореляційного та фрактального підходу до описання двомірних розподілів похибок. Це дозволило визначити сукупність нових об'єктивних критеріїв (коефіцієнти лінійності автокореляційних функцій, коефіцієнти фрактальності) для оцінювання та підвищення точності багатопараметричних поляризаційно-фазових систем відтворення та аналізу структури БШ при оцінюванні фізіологічних станів органів людини.

5. Повнота викладу результатів в опублікованих працях, апробація роботи

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 50 наукових праць, з яких 1 монографія (у співавторстві), 20 статей у наукових періодичних фахових виданнях України (11 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 7 статей у закордонних наукових виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus, 4 статті у наукових періодичних виданнях України (3 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 13 тез доповідей у матеріалах конференцій, 5 патентів України на корисну модель.

Аналіз публікацій автора показує, що вони достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Апробація основних результатів дисертаційної роботи здійснювалась на 13 наукових Міжнародних та державних конференціях.

6. Оцінка змісту дисертації

Дисертація є завершеною науково-дослідною роботою. Її структура логічна, містить анотації, написані двома мовами, вступ, шість розділів, висновки, список із 321 найменування використаних джерел та 14 додатків.

У **вступі** обґрунтовано актуальність, сформульовано мету, основні задачі досліджень, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів для галузі медичного приладобудування.

У **першому розділі** проведено традиційно літературний огляд методів та засобів з конкретної області досліджень та наведено аналітичні висновки. Так, дисертанткою в результаті порівняльного аналізу методів і засобів поляризаційної діагностики структури біологічних тканин та рідин визначено основні чинники підвищення достовірності при оцінюванні патологічних змін біологічних шарів: інформаційну повноту вимірювань; можливість відтворення оптико-анізотропної структури біологічного шару; високу точність вимірювань; комплексну об'єктивну оцінку даних на основі взаємодоповнюючих аналітичних підходів. Виходячи з цього, визначено актуальність розробки класу методів та засобів поляризаційно-фазового відтворення структурної анізотропії біологічних шарів при оцінюванні патологічних змін.

Здійснено аналіз моделей описання структурної анізотропії біологічних шарів та багатошарових біологічних тканин (рідин), на основі якого встановлено, що відсутність диференціації взаємозв'язків «розподіли орієнтаційних і фазових параметрів оптичної анізотропії біологічних шарів – розподіли елементів мюллер-матричних зображень», зокрема, стримує появу нових методів поляризаційного відтворення параметрів анізотропії біологічних шарів. Наведено класифікації методів та засобів лазерної поляриметрії біологічних тканин (рідин) та засобів, обґрунтовано переваги методів та засобів зображальної поляриметрії з комплексним аналізом при оцінюванні патологічних змін біологічних шарів. В результаті дисертанткою сформульовано науково-прикладну проблему, мету роботи та задачі для її досягнення.

У **другому розділі** розвинуто теоретичні основи та розроблено нові поляризаційно-фазові методи відтворення та об'єктивного аналізу оптико-анізотропної структури полікристалічних БШ при оцінюванні патологічних змін.

Наведено результати модельного аналізу формування координатних розподілів мюллер-матричних зображень багатошарових планарних оптико-анізотропних мереж біологічних кристалів, оцінено їх статистичну, кореляційну і фрактальну структуру та на цій основі запропоновано диференціацію ММЗ на групи за взаємозв'язками із параметрами анізотропії біологічних кристалів – за орієнтацією оптичних осей та фазовими зсувами.

Наведено теоретичне обґрунтування та сутність методів мюллер-матричного опосередкованого та прямого відтворення і аналізу розподілів орієнтаційних та фазових параметрів структури оптично тонких біологічних шарів, а також теоретичні основи мюллер-матричного відтворення параметрів анізотропії «екранованих» зовні шарів двошарових біологічних шарів. Показано, що особливістю комплексного статистичного, кореляційного та фрактального аналізу отриманих розподілів є його доповнення визначенням початкових моментів 1-го порядку та центральних моментів 2-4-го порядків координатних розподілів відтворених параметрів анізотропії біологічних шарів та їх автокореляційних функцій, а також спектрів потужності зазначених розподілів.

Третій розділ присвячено розробленню архітектури та принципів функціонування систем лазерної поляризаційної діагностики біологічних тканин (рідин) нового класу, які реалізують удосконалені та нові методи поляризаційно-фазового відтворення та аналізу структури БШ при оцінюванні патологічних станів з високою достовірністю.

Так, розроблено архітектури парціальних зображальних систем, що реалізують вперше запропоновані методи прямого відтворення та аналізу розподілів параметрів фазової анізотропії одношарових оптично тонких біологічних об'єктів. Розроблено архітектуру зображальної системи поляризаційного відтворення координатних розподілів елементів матриці Мюллера, орієнтаційних і фазових мап двошарових БТ, що реалізує новий метод відтворення зазначених розподілів екранованих ззовні біологічних шарів. Запропонована концепція побудови архітектури багатопараметричної зображальної системи поляризаційно-фазового відтворення та аналізу параметрів анізотропії планарних біологічних тканин і рідин, яка є найбільш загальною реалізацією принципів та запропонованих методів відтворення параметрів анізотропії як одношарових, так і екранованих ззовні двошарових біологічних структур. При цьому в результаті інтелектуального аналізу одержується комплекс інформативних показників по кожному із вимірних параметрів оптико-анізотропної структури досліджуваних БТ та БР, які характеризують їх ступінь випадковості, координатної однорідності та масштабної самоподібності, при подальшій класифікації типу «норма-ступінь важкості патології», виконаній експертною системою .

У **четвертому розділі** проведено аналіз метрологічних характеристик систем поляризаційно-фазового відтворення та аналізу структури БШ. Було визначено: діапазон лінійності вимірювань цифрової камери; координатні розподіли похибок вимірювання параметрів векторів Стокса опромінюючого та перетвореного випромінювання із оцінками розподілів в межах трьох підходів; матриці Мюллера структурних елементів оптичної схеми системи мюллер-поляриметра, координатні розподіли похибок їх вимірювання та оцінки двовимірних розподілів похибок в межах трьох підходів; двовимірні розподіли похибок вимірювання матриць Мюллера референтних об'єктів та комплексні оцінки

отриманих розподілів похибок. Визначено сукупність нових об'єктивних критеріїв для оцінювання та підвищення точності систем відтворення та аналізу структури біологічних шарів при оцінюванні патологічних станів .

У **п'ятому розділі** розроблено та апробовано створений варіант реалізації багатопараметричної зображальної системи поляризаційно-фазового відтворення та аналізу параметрів анізотропії полікристалічної структури біологічного шару. Установка дозволяє реалізувати комплекс із 16 функцій вимірювання параметрів анізотропії БШ чи двошарової біологічної структури та поляризаційних параметрів поля оптичного випромінювання, розсіяного ними. Забезпечена можливість комплексного аналізу вимірних двовимірних розподілів параметрів на основі комплексного статистичного, кореляційного та фрактального аналізу, зокрема, вперше застосованого до аналітично відтворених та безпосередньо вимірних орієнтаційних та фазових мап парціальних шарів двошарових біологічних структур. Обгрунтовано вибір елементної бази.

Показана успішна апробація створеного прототипу зазначеної системи: при відтворенні орієнтаційних та фазових розподілів БШ двошарових БТ типу «дерма шкіри - м'язова тканина» з розбіжностями між величинами безпосередньо вимірних і відтворених ММЗ на рівні 10%–15%; при диференціації на основі оцінок статистичних характеристик координатних, автокореляційних розподілів та спектрів потужності розподілів елементів відтворених ММЗ здорового і онкологічно зміненого шару гладкого м'яза двошарової структури «м'язова тканина-сполучна тканина» шийки матки; при відтворенні ММЗ оптично товстої двошарової БТ із диференціацією на цій основі станів «норма» і «дистрофія» тканини гладкого м'яза шийки матки з оптичною товщиною зразків $\tau \leq 0,75$; при диференціації станів «норма» – «рак шлунку» за результатами комплексного аналізу відтворених розподілів анізотропних параметрів структури плівок плазми крові людини.

Шостий розділ висвітлює результати діагностичних застосувань розроблених методів та систем поляризаційно-фазового відтворення та аналізу полікристалічної структури БШ. Досліджено ефективність застосування шести запропонованих методів поляризаційно-фазового відтворення та аналізу полікристалічної структури БШ, реалізованих експериментальною системою, на прикладі диференціації двох вибірок печінки пацюків: вибірки «здорових» пацюків і вибірки «хворих на гепатит» пацюків. Показано, що максимальний рівень достовірності диференціації станів «норма»– «гепатит» забезпечив метод мюллер-матричного відтворення фазової структури «екранованого» зовні БШ, який підвищено на 5% у порівнянні із достовірністю методу поляризаційного картографування та аналізу фазових мюллер-матричних зображень БШ.

Продемонстровано діагностичні можливості методу прямої поляризаційної реконструкції та аналізу розподілу фазових параметрів полікристалічних БШ на прикладі

дослідження плівок плазми крові при оцінюванні патологічних станів молочних залоз (МЗ) за допомогою експериментальної установки.

У висновках наведено основні результати роботи.

У додатках наведено опис розробленого алгоритмічно-програмного забезпечення, експериментальні методики та результати вимірювання розподілів похибок векторів Стокса та елементів матриці Мюллера зображального стокс-поляриметра, результати диференціації станів «норма»-«патологія» двошарових БС та БР різного походження та різної оптичної товщини за розробленими методами. Представлено акти впровадження результатів розробки та список опублікованих праць за темою дисертації.

Оформлення роботи відповідає основним вимогам щодо оформлення дисертацій. Можна відзначити, що у ній в достатньому обсязі наведено графічні та ілюстративні матеріали, чітко зображені формули, акуратно оформлені додатки.

Зміст автореферату відображає основний зміст дисертації та достатньо повно розкриває внесок здобувача в наукові результати та практичну цінність роботи.

7. Практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання

Теоретичні засади та новітні методи багатопараметричного поляризаційно-фазового відтворення та аналізу структури фазово-неоднорідних БШ парціальних та багат шарових біологічних тканин (рідин) та засоби для їх реалізації, запропоновані дисертанткою, можуть бути використані як засади для розроблення відповідних біомедичних систем поляризаційного діагностування гістологічних зрізів парціальних та багат шарових БТ (плівок БР) з високою достовірністю.

Окремі результати дисертаційної роботи впровадили із підтвердженням відповідними актами такі медичні установи: Комунальна міська установа «Обласне бюро судово-медичної експертизи» Держохорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації при розробці програмно-апаратного забезпечення поляризаційно-фазового мюллер-матричного засобу часового моніторингу та об'єктивного контролю посмертної трансформації параметрів оптичної анізотропії гістологічних зрізів БТ і БР органів людини; Буковинський державний медичний університет (БДМУ) при застосуванні методів відтворення із ММЗ та аналізу розподілів параметрів анізотропії структури БШ під час проведення клінічних досліджень. Кафедрою комп'ютерних систем і мереж Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича впроваджено методи прямого вимірювання та комплексного аналізу розподілів орієнтації оптичних осей та фазових зсувів полікристалічних мереж БТ для дослідження параметрів анізотропії плівок органічних рідин у різних спектральних діапазонах оптичного випромінювання.

Також окремі результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес:

кафедрою судової медицини та медичного правознавства БДМУ; кафедрою лазерної та оптоелектронної техніки Вінницького національного технічного університету при підготовці фахівців, що підтверджено актами впровадження.

8. Зауваження по дисертації та автореферату

1. Вважаю, що останню із поставлених задач (с.3 автореферату, с. 15 дисертації) необхідно було б точніше узгодити із висновками по роботі, розділивши її на дві задачі: «провести порівняльні дослідження запропонованих ...методів ... за показниками достовірності ...» та «продемонструвати можливості при оцінюванні патологічних станів молочних залоз за методом плівок плазми крові».

2. При обґрунтуванні актуальності не наведено кількісних статистичних даних по достовірності оцінювання патологічних станів за відомими інструментальними й , зокрема, оптичними методами.

3. Надмірний об'єм другого розділу доцільно було б зменшити, скоротивши детальний опис результатів моделювання двошарових полікристалічних мереж, а також поляризаційної структури зображень багат шарових біологічних полікристалічних мереж, що носить другорядний характер для подальшого розуміння запропонованих методів поляризаційно-фазового відтворення структури біологічних шарів.

4. В розділі 4 не зовсім вдало застосовано термін «похибки визначення величини статистичних характеристик координатних розподілів похибок вимірювання елементів матриці Мюллера» (формула (4.33) дисертації на с. 188 , відповідно формула (15) на с.20 автореферату) та аналогічні терміни щодо похибок, визначених за виразами (4.36), (4.37)(на с. 189, 190 дисертації. С. 20. 21 автореферату). Доцільно було б розглянути загальну похибку вимірювання та аналізу та окремі її складові.

5. В роботі зустрічаються терміни-синоніми, які вносять певні труднощі в сприйняття роботи, як от «біологічний моношар» і «парціальний біологічний шар»; «координатний розподіл елементу матриці Мюллера» і «мюллер-матричне зображення».

6. У висновках доцільно було б навести інформацію про підтвердження практичної значимості роботи отриманими актами впровадження.

7. На мій погляд, робота дещо перенасичена інформацією, поданою в додатках. Розуміння роботи не постраждало б при вилученні із її структури додатку д та додатку Ж, присвячених поляризаційним характеристикам багат шарових біологічних полікристалічних мереж, що носить другорядний характер.

Проте, незважаючи на зроблені зауваження, слід відзначити, що вони не зменшують наукової цінності роботи та отриманих практичних результатів.

Загальна оцінка дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Заболотної Наталії Іванівни «Багатопараметричні поляризаційно-фазові методи і засоби відтворення та аналізу структури полікристалічних біологічних шарів при оцінюванні патологічних станів», що подана до захисту, є завершеною науково-дослідною роботою, яка виконана на належному науковому рівні. В роботі отримано нові науково-обґрунтовані результати, що вирішують актуальну проблему науково-прикладну проблему створення теоретичних засад, методів і систем поляризаційно-фазового відтворення та об'єктивного аналізу полікристалічної структури біологічних шарів на основі формування оптимальних станів поляризації опромінюючого лазерного пучка, які забезпечують можливість аналітичної селекції, інструментального мюллер-матричного та прямого відтворення та диференціації змін орієнтаційних та фазових параметрів оптичної анізотропії біологічної структури, обумовлених патологічними станами, що підвищує достовірність діагностування гістологічних зрізів парціальних і багатошарових біологічних тканин і плівок біологічних рідин.

Зміст дисертації та одержані результати повністю відповідають паспорту спеціальності 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи.

Зміст автореферату повністю ідентичний змісту дисертаційної роботи. Основні результати роботи відображені в опублікованих наукових працях дисертанта.

За актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, важливістю отриманих результатів для науки і практики, обсягом і рівнем публікацій дисертація цілком відповідає вимогам п.п. 9, 10 та 12 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова КМ України від 24 липня 2013р. № 567), а її автор – Заболотна Наталія Іванівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи.

Офіційний опонент,
декан приладобудівного факультету
Національного технічного університету
України «Київський політехнічний
інститут ім. Ігоря Сікорського»,
д.т.н., професор

Г. С. Тимчик

14.11.2018

Підпис засвідчую
Вчений секретар



А.А.Мельниченко