

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ  
ВО «Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г.

Чернышевского», доктор физико-математических наук,  
профессор

  
  
А.А. Короновский  
« 25 » мая 2017 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Устинова Владислава Дмитриевича «Обратная задача восстановления распределений эритроцитов в рамках лазерной дифрактометрии», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

**Актуальность темы.** Современная диагностика параметров крови быстро развивается, предлагаются новые более точные и надёжные методы оценки параметров кровяных клеток крови – эритроцитов. Среди многих параметров важную роль играют размеры и деформируемость клеток. Своё особое значение эти показатели приобретают благодаря тому, что клеткам приходится протискиваться сквозь капилляры малых размеров, где и происходит газообмен и оксигенация тканей. В случае таких социально-значимых заболеваний как диабет, серповидно-клеточная анемия, тропическая малярия и многих других, деформируемость и ширина распределения клеток по размерам отличаются от нормы, и точное знание значений этих параметров позволяет существенно улучшить терапию данных заболеваний, что приведёт в конечном счете к улучшению состояния здоровья многих пациентов.

Одной из перспективных быстрых и информативных методик для оценки таких показателей малых частиц как размеры и формы является лазерная дифрактометрия. В этой методике лазерный пучок освещает малый объем, содержащий частицы, и рассеивается на них, образуя дифракционную картину, которую регистрирует цифровая камера. Прямая задача лазерной дифрактометрии состоит в расчете дифракционной картины при известных параметрах частиц. Обратная задача состоит в расчете параметров малых частиц по дифракционной картине, измеренной в эксперименте.

Лазерная дифрактометрия может использоваться для измерения не только характеристик крови, но и любых других малых частиц. В диссертации размер частицы считается на порядок больше длины падающей волны, все частицы однородные. Рассеяние света считается однократным, что достигается в эксперименте за счет малой концентрации частиц.

Преимущество такого подхода состоит в том, что лазерный пучок может освещать огромное число малых частиц одновременно. При этом для восстановления распределений частиц по различным параметрам достаточно решить определенное интегральное уравнение, не зависящее от количества освещенных частиц. То есть, чтобы провести диагностику миллионов частиц, потребуется практически то же время, что и для проведения диагностики десятка тысяч частиц. Альтернативные методики, например, автоматическое распознавание изображений с микроскопа обладают, как минимум, линейной сложностью и для анализа миллиона частиц потребуется в 100 раз больше времени, чем для десяти тысяч.

Вместе с тем все современные доступные на мировом рынке дифрактометры (см., например, Rheoscan и L.O.R.C.A) измеряют только среднее значение деформируемости клеток крови, которое слабо отклоняется от нормы в случае большинства известных заболеваний. В связи с этим актуален поиск математических подходов, которые позволят по дифракционной картине определить долю слабдеформируемых клеток – в отличие от среднего значения этот показатель существенно меняется в случае патологии. В лазерном дифрактометре все клетки одинаково ориентируются и вытягиваются, степень удлинения клетки характеризует её способность деформироваться. Поэтому возникает необходимость поставить новые математические задачи, разработать модели и соответствующие численные методы нахождения искомых распределений малых частиц.

Подобные математические подходы могли бы стать обобщением всей лазерной дифрактометрии малых частиц. Классический анализ в этой области ведётся с целью нахождения распределения частиц по размерам, в то время как требуется анализировать не только размер, но и удлинение каждой отдельной частицы. Поэтому тема диссертации является актуальной как с точки зрения развития математических моделей и соответствующих численных методов, так и для решения важных задач современной медицины и лазерной дифрактометрии малых частиц.

**Содержание диссертационной работы.** Диссертация содержит 127 страниц печатного текста, введение, три главы, приложение и список литературы из 91 наименования.

Во введении диссертации обосновывается актуальность исследования, приводятся общие сведения об исследуемых малых частицах и моделях лазерной дифрактометрии. Дан литературный обзор методик, позволяющих измерять размеры и формы малых частиц. Перечислены цели работы, новые научные результаты и положения, выдвигаемые на защиту, даны ссылки на публикации результатов в научных статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Первая глава содержит литературный обзор методов решения прямой задачи. Приводятся аргументы в пользу выбора дискретно-дипольной аппроксимации приближения аномальной дифракции. Приведён расчет зависимости видности дифракционной картины от второго момента распределения частиц по размерам. Показано свойство монотонности, а значит и обратимости этой зависимости, что позволяет её рекомендовать для использования в лазерной дифрактометрии для оценки разброса частиц по размерам. Результаты первой главы проверены не только численно, но и с использованием экспериментальных данных, полученных на дифрактометре лаборатории медицинской биофотоники Международного лазерного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

В пункте 1 главы 2 рассматривается интегральное уравнение, связывающее искомую функцию распределения частиц по размерам  $\omega(R)$  и дифракционную картину  $I(\theta)$  как функцию угла наблюдения  $\theta$ . Эта задача входит в класс, так называемых, некорректно поставленных задач, и для её решения используется метод регуляризации по Тихонову. Подробно изложено применение обобщенного принципа невязки, приведены функциональные пространства, в которых находится правая часть уравнения и решение. Исследуется вопрос о том, влияет ли на решение такой задачи информация о геометрической модели одиночной частицы. Показано, что для данной модели эта информация действительно важна. Результаты этого пункта проверяются с помощью экспериментальных данных, приведены соответствующие графики и таблицы характерных параметров, восстановленных в натурном эксперименте с помощью численных расчетов и полученные с помощью альтернативной методики.

В пункте 2 главы 2 рассматривается новая для лазерной дифрактометрии модель, описывающая рассеяние света на одинаково ориентированных удлинённых частицах.

Приведено интегральное уравнение Фредгольма первого рода, связывающее дифракционную картину и искомое распределение частиц по удлинению. Интегральное уравнение решается численно с помощью метода регуляризации А.Н. Тихонова и обобщенного принципа невязки. На этот раз картина двумерная в силу того, что частицы вытянуты – это даёт больше входных данных и позволяет получать адекватные с медицинской точки зрения результаты при погрешности в правой части уравнения вплоть до 15%. Результаты этой главы подтверждаются численным экспериментом.

В главе 3 автор приводит подробное математическое обоснование оценок, позволяющих непосредственно по экспериментальным данным вычислять значения первых трёх моментов распределения частиц по удлинению. Эти моменты позволяют оценить долю слабodeформируемых клеток в ансамбле исследуемых эритроцитов. Дано математическое обоснование таких оценок в периферической части дифракционной картины и в её центральной части.

В приложении диссертации описан программный комплекс, с помощью которого можно строить зависимости, приведенные в главе 1, решать уравнения главы 2 и применять оценки главы 3. Разработанный автором программный комплекс позволил проверить все полученные результаты численно и с использованием данных натурного эксперимента. Это программное обеспечение существенно облегчит применение полученных результатов специалистами в области лазерной дифрактометрии.

**В ходе работы над диссертацией получены следующие основные результаты, выносимые на защиту:**

1. Разработан новый подход к моделированию прямых и обратных задач лазерной дифрактометрии для анализа распределений малых частиц по размерам. В рамках этого подхода получена зависимость видности дифракционной картины от дисперсии распределения и показано свойство её монотонности. Подход сочетает нахождение дисперсии распределения частиц по размерам и применение регуляризации по Тихонову для вычисления функции этого распределения.

2. Для исследования распределения малых частиц по удлинению развит новый подход к моделированию соответствующих задач лазерной дифрактометрии. В рамках этого подхода получены аналитические оценки первых трёх моментов распределения частиц по удлинению и разработан численный алгоритм решения обратной задачи для восстановления соответствующей функции распределения.

3. Создан программный комплекс, позволяющий по экспериментальным данным с учетом различных моделей рассеяния света на частицах рассчитывать дисперсию и функцию распределения частиц по размерам, а также первые три момента и функцию распределения частиц по удлинению. Применение программного комплекса позволило существенно расширить возможности анализа деформируемости эритроцитов в прикладных задачах лазерной дифрактометрии.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается многочисленными численными экспериментами, сравнением с данными натурных экспериментов. Оценки главы 3 подтверждены строгими математическими выкладками и проверены на данных ряда калибровочных натурных экспериментов.

**Диссертация прошла апробацию** на целом ряде Всероссийских и Международных научных конференций и семинаров, список конференций дан в автореферате и во введении к диссертации, ссылки на опубликованные по итогам каждой конференции тезисы приведены во введении к диссертации. Основные результаты, выносимые на защиту, полностью содержатся в семи научных статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах из списка ВАК (Квантовая электроника, журнал Математического моделирования, Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer, Journal of Innovative Optical Health Sciences). Практическая применимость результатов подтверждается полученным патентом на изобретение в Роспатент. По итогам такой апробации можно утверждать, что полученные в диссертации основные результаты безусловно являются новыми.

**Практическая ценность полученных результатов** диссертации состоит в развитии современного направления диагностики эритроцитов крови человека – лазерной дифрактометрии. Предложенные модели, численные алгоритмы, утверждения и оценки позволят проводить анализ деформируемости и размеров клеток на качественно новом уровне. Полученный в ходе работы над диссертацией патент на изобретение содержит пошаговый алгоритм применения общих теоретических методик, разработанных в диссертации. Специально разработанный и отлаженный программный комплекс позволит облегчить применение рекомендаций и результатов диссертации в медицинской практике, а также среди специалистов в области лазерной дифрактометрии.

**Автореферат** диссертации вполне отражает актуальность выбранной темы исследования, показывает научную новизну результатов. В автореферате с достаточной полнотой изложено краткое содержание текста диссертации, приведен список из 7 статей

в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, подтверждающих достоверность и новизну основных результатов диссертации. Там же приведена ссылка на патент на изобретение, подтверждающая практическую применимость полученных результатов.

**Несмотря на высокий уровень работы в целом, имеются следующие замечания:**

1. В пункте 2 главы 2 недостаточно подробно описан численный метод, позволяющий минимизировать функционал Тихонова для функций  $\omega(\varepsilon)$  из пространства  $W_2^1[\varepsilon_1, \varepsilon_2]$ .
2. В пункте 2 главы 2 для уравнения (2.2), соответствующего обратной задаче 1, неверно дана ссылка на теорему единственности.
3. В главе 3 не приведено различие обозначений  $F$  и  $f_0$ .
4. Многие из приведенных графиков, в частности, на рисунках 12, 13 напечатаны с недостаточным разрешением, что затрудняет их анализ.

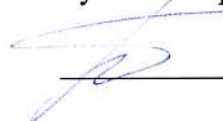
Отмеченные недостатки не снижают общей ценности диссертации.

**Закключение.** Диссертационная работа Устинова Владислава Дмитриевича «Обратная задача восстановления распределений эритроцитов в рамках лазерной дифрактометрии», представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук представляет собой самостоятельно выполненное научное исследование, совокупность результатов которого можно рассматривать как решение актуальной задачи математического моделирования и лазерной дифрактометрии малых частиц, имеющее важное применение во многих отраслях научных исследований и техники, в том числе и в современной медицине. Результаты диссертации, выносимые на защиту, опубликованы в научных статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК и апробированы на различных научных конференциях. Работа соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Отзыв на диссертационную работу и автореферат диссертации В. Д. Устинова рассмотрен и утвержден на заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», протокол № 4/17 от 19 мая 2017 г.

Отзыв подготовил:

Тучин Валерий Викторович

 «18» мая 2017

Организация – место работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Должность:

Заведующий кафедрой оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

доктор физико-математических наук,  
профессор

Заслуженный деятель науки РФ

Телефон

8-8452-210-722

Адрес электронной почты: [rector@sgu.ru](mailto:rector@sgu.ru)

Почтовый адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Web-сайт организации: [www.sgu.ru](http://www.sgu.ru)

