

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
университет «Московский
институт электронной техники»
кандидат технических наук



«21» января 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «МИЭТ»
на диссертационную работу **Зыковой Лидии Александровны**
**«РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И СРЕДСТВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРДИОГРАФИИ
МАЛЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ IN VIVO»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук
по специальности 1.3.2. – Приборы и методы экспериментальной физики

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время все более популярными модельными биологическими объектами становятся низшие позвоночные, например рыбы *Danio rerio*. Они обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными лабораторными животными при исследованиях биомедицинской направленности. Особенно важным представляется их изучение на ранних стадиях развития, когда в течение нескольких дней или недель происходит трансформация организма от зародыша до взрослой особи. Разработанные приборы и методы исследования таких малых организмов *in vivo* основаны, главным образом, на использовании оптического излучения. Они позволяют получить достаточно

высокое пространственное разрешение и позволяют визуализировать внутреннюю структуру полупрозрачных организмов на ранних стадиях развития. Вместе с тем, применение методов оптической микроскопии имеет ряд существенных ограничений. Так ограничения по глубине резкости затрудняют исследование трехмерной структуры важных органов, а для визуализации часто требуется применение высокоинтенсивного излучения, несовместимого с длительными наблюдениями. Кроме того, частота записи кадров, достижимая в экспериментах *in vivo*, часто оказывается недостаточной для динамической регистрации движений элементов сердечно-сосудистой системы. В значительной степени преодолеть указанные ограничения при исследованиях сердечно-сосудистой системы позволяют хорошо развитые в настоящее время ультразвуковые методы. Однако разработанные приборы ультразвуковой кардиографии обладают недостаточной пространственной разрешающей способностью и не могут быть применены для исследования малых лабораторных организмов на ранних стадиях развития, размер сердца которых находится в диапазоне 100–300 мкм. Диссертационная работа Зыковой Л.А. посвящена разработке высокочастотного ультразвукового прибора, обладающего достаточной пространственной и временной разрешающей способностью и предназначенного для кардиологических исследований малых организмов. Таким образом, тематика диссертации является актуальной, междисциплинарной и востребованной, находясь на стыке экспериментальной физики, акустики, биофизики и приборостроения.

Научная новизна полученных результатов

В диссертационной работе предложена оригинальная концепция построения кардиографического прибора, основанная на интеграции высокочастотного ультразвукового сканера с оптическим микроскопом. Созданный лабораторный стенд позволяет одновременно регистрировать пространственно-временные ультразвуковые сигналы и последовательность оптических изображений работающего сердца исследуемой особи. Использование воды в качестве иммерсионной жидкости в ультразвуковом модуле стенда обеспечивает возможность длительного исследования *in vivo* сердечно-сосудистой системы эмбрионов и личинок рыб. За счет использования эхо-импульсного режима работы пространственное разрешение ультразвукового модуля составляет приблизительно 20 мкм как в поперечном, так и в продольном направлениях, что представляется достаточным для ультразвуковой визуализации сердца и определения параметров кровотока в нем. Автором диссертационной работы был разработан метод синхронизации ультразвуковых сигналов, регистрируемых при различных положениях

приемо-передающего ультразвукового преобразователя в различные моменты времени, к сигналу фотоплетизмографии, а следовательно, и к фазам сердечных сокращений. Этот метод позволил получить по записанным данным последовательность ультразвуковых изображения сердца, совершающего движения с постоянной частотой, и восстановить пространственно-временное распределение скорости кровотока в нем. В работе проведен анализ погрешности синхронизации, разработан алгоритм цифровой обработки данных, реализующий предложенный метод синхронизации. Результаты теоретического анализа и экспериментальной апробации метода показали его работоспособность. Применительно к синхронизированным ультразвуковым данным разработан ряд алгоритмов цифровой обработки, показано, что частотная фильтрация сигналов позволяет разделить отклики от стационарных или медленно движущихся структурных элементов сердца и быстро движущихся элементов крови. Корреляционная обработка высокочастотной компоненты ультразвуковых данных впервые позволила определять пространственно-временное распределение скорости кровотока в сердце с характерным размером 100–300 мкм. Анализ низкочастотной компоненты данных позволил выделять движение стенок сердечных камер и оценивать изменение их размеров на протяжении сердечного цикла. С помощью разработанных методов и средств было выполнено наблюдение нарушений сердечной деятельности, таких как аритмия и оводнение перикардиальной области.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы обусловлена созданием неинвазивного метода исследования сердечной деятельности модельных организмов *in vivo*, обеспечивающего одновременную регистрацию ультразвуковых и оптических данных. В рамках диссертационной работы разработаны экспериментальный стенд и алгоритмы обработки сигналов, которые позволили оценить параметры сердечной деятельности, включая пространственное распределение скорости кровотока, динамику движения сердечных стенок и их изменение в зависимости от времени и фазы сердечного цикла.

С помощью разработанного метода возможен долговременный мониторинг развития сердечно-сосудистой системы при воздействии различных контролируемых факторов, как биологической природы (вирусы, бактерии), так и физико-химических параметров среды (температура, химический состав среды).

Следует отметить, что в соответствии со своей целью диссертационная работа посвящена разработке ультразвуковых методов исследования сердечной деятельности модельных организмов, в то время как оптические данные использовались только для

выработки сигнала синхронизации. Вместе с тем разработанный мультимодальный стенд предоставляет более широкие исследовательские возможности за счет использования известных методик анализа регистрируемых оптических данных, а также цифрового синтеза результатов обработки ультразвуковых и оптических данных.

Результаты, представленные в работе, могут быть использованы научными коллективами, специализирующимися в областях биологии развития и эмбриологии и занимающимися изучением механизмов формирования и функционирования сердечно-сосудистой системы биологических организмов. К таким организациям можно отнести Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН (ИБВВ РАН), Южный научный центр РАН (ЮНЦ РАН). Кроме того, результаты могут быть востребованы в научно-образовательных центрах, занимающихся разработкой биомедицинских приборов, в частности Научно-технологическим центром уникального приборостроения РАН (Москва), Биологическим факультетом МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва).

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 146 страницах и состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы, включающего 123 источника.

В разделе «**Введение**» обосновывается актуальность темы диссертационной работы, формулируется ее цель и основные задачи, показывается научная новизна и практическая значимость полученных результатов, формулируются положения, выносимые на защиту, и отмечается личный вклад автора.

В первой главе на основании литературных источников проведен анализ существующих методов, с помощью которых можно проводить *in vivo* исследования сердечно-сосудистой системы малых биологических объектов, таких как рыбы *Danio rerio* на ранних стадиях развития. Показано, что в настоящее время основным методом является оптическая микроскопия, однако она обладает рядом недостатков, затрудняющих трехмерную визуализацию сердца и измерение параметров кровотока. В качестве альтернативы обосновывается возможность применения неинвазивных ультразвуковых методов, способных осуществлять регистрацию сигналов с высокой частотой повторения. Указывается, что разрешающая способность существующих ультразвуковых сканеров на фазированных решетках недостаточна для исследования сердца рыб на ранних стадиях развития и что достаточное пространственное и временное разрешение может быть достигнуто с помощью акустического микроскопа с механическим сканированием, выходной сигнал которого синхронизируется с фазами сердечного ритма по видео данным.

Во второй главе разработана концепция построения лабораторного кардиографического стенда, предназначенного для неинвазивного исследования сердца эмбрионов и личинок рыб. Его особенностью является интеграция высокочастотного ультразвукового модуля и инвертированного оптического микроскопа, что позволяет одновременно с противоположных сторон регистрировать ультразвуковые и видео данные. Приведено детальное описание созданного стенда, представлены его технические характеристики. Для совмещения акустической и оптической осей модулей стенда автором разработана оригинальная методика, основанная на двухсторонней визуализации настроечного образца. Разработаны конструкции иммерсионных ячеек, обеспечивающих жизнедеятельность организма на протяжении значительного времени, и методики подготовки объектов к экспериментальным исследованиям.

В третьей главе представлен принцип синхронизации ультразвуковых данных, асинхронно записанных в различных областях сердца, к фазам сердечных сокращений. Предложено синхронизацию производить с помощью сигнала фотоплетизмографии, определяемому по последовательности оптических изображений работающего сердца. Представлена модель формирования ультразвуковых откликов и сигнала фотоплетизмографии, на основе которой разработан алгоритм цифровой синхронизации. Проведен теоретический анализ погрешности синхронизации, вызываемой аддитивным шумом в оптическом канале и нестабильностью частоты сердечных сокращений. Используя типичные ультразвуковые и видео данные, экспериментально полученные на личинке рыбы *Danio rerio*, изучены особенности поведения сигнала синхронизации и получены экспериментальные оценки погрешности, подтверждающие результаты теоретического анализа.

В четвертой главе приведены результаты применения разработанного комбинированного стенда и метода синхронизации для исследования рыб на низших стадиях развития. Представлены ультразвуковые изображения Данио рерио, осетра и выюна на эмбриональной, личиночной и ювенальной стадиях развития. Проведено сравнение ультразвуковых изображений с оптическими, продемонстрирована способность ультразвука визуализировать трехмерную структуру объекта с высокой проникающей способностью и контрастом. Выполнена экспериментальная апробация метода синхронизации ультразвуковых сигналов, подробно раскрыты детали работы алгоритма цифровой обработки сигналов. Проанализирована структура характерных пространственно-временных ультразвуковых откликов в зависимости от фаз работающего сердца, показано, что путем фильтрации сигналов возможно разделение откликов от кровотока и мышечных камер сердца. Разработаны алгоритмы определения

пространственно-временного распределения скорости кровотока, определен диапазон скоростей, доступный для измерения, и оценена точность измерения. Точность измерения скорости кровотока была подтверждена путем тестового эксперимента, в котором вместо кровотока в сердце организма исследовался поток взвеси мелких частиц в иммерсионной среде с регулируемыми параметрами. Эффективность разработанного стенда, методик и алгоритмов обработки сигналов продемонстрирована путем наблюдения нарушений функционального состояния сердечной системы некоторых особей.

В заключении сформулированы основные научные результаты, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации

Диссертационная работа базируется на использовании достоверных экспериментальных данных, полученных с применением современных и классических методов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается их экспериментальной воспроизводимостью и хорошей корреляцией с результатами численного моделирования. Все выводы, сделанные на основании полученных данных, являются достоверными, а положения, выносимые на защиту, имеют научное обоснование.

Освещение диссертации в научной печати

Основные результаты работы и защищаемые положения прошли апробацию на 15 конференциях, в том числе, на международных. По теме диссертации автором опубликовано 24 печатные работы, среди которых 8 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и/или входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus, получены 1 патент на полезную модель и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Все работы содержат материалы, полностью раскрывающие содержание диссертации, и свидетельствуют о личном вкладе соискателя в проведенные исследования.

Замечания и вопросы к содержанию диссертационной работы

К диссертации и автореферату имеются следующие замечания:

1) В работе в Главе 4 для определения пространственно-временного распределения скорости кровотока автором используется корреляционный метод. Несмотря на то, что в тексте приводятся ссылки на литературные источники, следовало бы более подробно описать детали цифровой обработки применительно к регистрируемым сигналам.

2) В работе заявлена точность синхронизации ультразвуковых и оптических данных порядка ± 10 мс. Насколько данная точность является достаточной для корректного анализа быстрых фаз сердечного при частоте сердцебиения 150–200 уд/мин.

3) При исследованиях *in vivo* на ранних стадиях развития возможно наличие микродвижений всего организма, не связанных напрямую с сердечной деятельностью. Следует уточнить компенсируется или фильтруется в работе вклад движений объекта в зарегистрированные ультразвуковые сигналы.

4) Каким образом в экспериментальной части диссертационной работы обеспечивалась и оценивалась воспроизводимость полученных результатов. В тексте диссертации отсутствует явное указание числа исследованных биологических объектов. Проводилась ли регистрация и анализ параметров сердечной деятельности (скорости кровотока, амплитуды движения стенок камер, фазовых характеристик сердечного цикла) на выборке из нескольких рыб *Danio rerio* одинакового возраста и стадии развития.

5) В тексте диссертации встречается ряд опечаток. Например:

- на стр. 41, 5-ая строка сверху, следует заменить слово «добить» на «добиться»;
- на стр. 30 на Рис. 1.6(а), отображающем графическое представление А-скана $s(x_m, y_m, z)$, горизонтальная ось подписана неверно. Следует ось x переименовать в ось z .
- на стр. 20 и 66 встречается непонятая формулировка, например; «начала записи m -скана M -скана».

Указанные замечания, в то же время, не снижают общей ценности работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным требованиям

Диссертационная работа Зыковой Лидии Александровны «Разработка методов и средств ультразвуковой кардиографии малых биологических объектов *in vivo*» представляет собой самостоятельное и законченное научное исследование. Тема и содержание диссертационной работы полностью соответствует выбранной специальности 1.3.2. – Приборы и методы экспериментальной физики и удовлетворяют пункту 4 «Разработка и создание экспериментальных установок для проведения экспериментальных исследований в различных областях физики» и пункту 7 «Разработка и создание лечебно-диагностических методик и аппаратурных комплексов для биомедицинских исследований» паспорта специальности. Положения, выносимые на защиту, являются в достаточной степени обоснованными. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

По научной новизне, актуальности, объему и достоверности научных результатов диссертация соответствует требованиям, установленным Положением ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней» (п. 9 постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции). На основании изложенного соискатель, Зыкова Лидия Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата технических наук.

Отзыв о диссертационной работе обсуждён и утверждён на заседании учёного совета Института биомедицинских систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (НИУ МИЭТ) (протокол № 1 от 21.01.2026 г.)

Заместитель председателя,
доктор технических наук, доцент
заместитель директора по научной работе
Института биомедицинских систем НИУ МИЭТ



Герасименко А.Ю.

Подпись Герасименко А.Ю. подтверждаю
ученый секретарь,
кандидат физико-математических наук, доцент,
доцент Института биомедицинских систем НИУ МИЭТ



Савельев М.С.

Адрес: Россия, г. Москва, г. Зеленоград, 124498, площадь Шокина, д. 1
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «МИЭТ»

Сайт: <https://miet.ru/>

телефон: 8 (499) 731-44-41

e-mail: netadm@miec.ru

«21» 01 2026 г.