

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и инновационной  
деятельности Национального исследовательского  
Томского государственного университета  
доктор физико-математических наук, профессор

Ворожцов Александр Борисович

«19» мая 2025 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» на диссертационную работу Кандуровой Ксении Юрьевны «Метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии», представленную на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения

#### Актуальность темы диссертации

Поиск и разработка новых инструментальных методов диагностики и устройств является направлением, не теряющим свою актуальность в контексте современных биомедицинских исследований. Одной из таких областей медицины, в рамках которой проведено исследование соискателя, является абдоминальная хирургия, а именно совершенствование диагностических подходов при миниинвазивном лечении механической желтухи. Представленная диссертационная работа рассматривает вопросы разработки метода дифференциального анализа функционального состояния, основанного на анализе спектральных характеристик тканей печени во время антеградной декомпрессии желчевыводящих путей. Несмотря на расширение арсенала диагностических технологий, доступных хирургам, актуальной проблемой остаётся более точное прогнозирование возможной неэффективности процедуры и ухудшения функций печени из-за тяжести функционального состояния печени на момент манипуляций.

Существующие инструменты оценки функциональных резервов печени дают косвенные и не всегда количественные результаты. В качестве решения данной проблемы в диссертационном исследовании выступают оптические методы. В частности, предложено применение широко зарекомендовавших себя в вопросах диагностики метаболических нарушений и патологических структурных изменений методов флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного



отражения. Описанный соискателем метод позволяет осуществлять прогнозирование отрицательной динамики послеоперационного состояния пациентов с механической желтухой после билиарной декомпрессии, тем самым предоставляя врачу дополнительную информацию для диагностики и лечения.

В связи с этим, актуальным и перспективным на сегодняшний день направлением исследований становится усовершенствование интраоперационных диагностических технологий, основанных на флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения. В данной задаче в области хирургии это заключается в создании новых количественных критериев и модели классификации для получения диагностической информации о функциональном состоянии тканей печени в режиме реального времени.

### **Структура диссертации и ее краткое содержание**

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 323 наименования. Работа включает в себя 44 иллюстрации, 19 таблиц и 2 приложения.

Во **введении** автором сформулирована актуальность диссертационной работы, поставлены цели и задачи исследования, представлены научная новизна и основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** рассмотрены основные анатомические и физиологические особенности печени, включая патологические изменения, возникающие при прогрессировании синдрома механической желтухи, и проблемы миниинвазивного лечения данного патологического состояния. Далее соискатель приводит подробный обзор методов диагностики, применяемых в клинической практике при лечении таких пациентов, выделяются как преимущества, так и ограничения, служащие основанием для формулировки цели и задач диссертационного исследования. По данным проведенного экспертного опроса автор диссертации обосновывает необходимость разработки новых диагностических подходов, обеспечивающих дифференциальный анализ функционального состояния печени с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата. Описаны и экспериментально продемонстрированы возможности применения методов биофотоники для диагностики патологических изменений в биологических тканях. Проведена постановка задач диссертационного исследования.

**Вторая глава** посвящена описанию предварительных исследований для обоснования специализированных медико-технических требований, предъявляемых к устройствам флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии. Для задач данной главы были проведены: измерения и аналитическое моделирование оптических характеристик паренхимы печени при различном содержании основных хромофоров биологических тканей; *in vitro* измерения флуоресценции чистых растворов флуорофоров печени и *in vivo* измерения эндогенной флуоресценции в модельном животном при моделировании

метаболических изменений. На основании полученных результатов и сформулированных по ним медико-технических требований соискатель приводит структурную схему, внешний вид и описание экспериментальной установки флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии для дальнейшего интраоперационного применения.

В **третьей главе** описывается этап регистрации данных методами флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии в клинических условиях, состоявший из двух этапов. На первом этапе обосновано и проведено сравнительное изучение спектрального состава флуоресценции у пациентов с механической желтухой и контрольной группы без данного синдрома. Предложен алгоритм декомпозиции исходных спектров флуоресценции на гауссовы кривые, соответствующие эндогенным флуорофорам печени. На втором этапе приведено ретроспективное разделение расширенной группы пациентов с механической желтухой по мнению лечащего врача, результатам исследований и клинических наблюдений в динамике. С помощью статистического анализа были выявлены значимые различия в параметрах вкладов основных флуорофоров (НАД(Ф)Н, флавины, билирубин), а также в значениях тканевой сатурации. Приведенные параметры отобраны в качестве пространства признаков для разработки модели классификации метода дифференциального анализа функционального состояния печени.

В **четвёртой главе** представлены результаты построения моделей классификации на основе линейного дискриминантного анализа и сочетаний параметров, обоснованных в третьей главе. Соискателем отмечается, что разработанные модели позволяют достичь более высокого уровня точности. Для обоснования приводится сравнение с результатами экспертного оценивания по мнению врачей-хирургов, специализирующихся в миниинвазивных методах лечения, а также сравнение с распространенной к клинике шкалой тяжести механической желтухи. Представлена обобщенная блок-схема метода дифференциального анализа функционального состояния печени с синдромом механической желтухи во время проведения первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей на основе регистрации и количественной оценки параметров, входящих в модели классификации.

В **заключении** приведены результаты и основные выводы по исследованию. В целом, диссертационная работа выполнена на высоком уровне

#### **Научная новизна проведённых исследований и полученных результатов**

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что при решении задач диссертационного исследования были предложены:

- 1) модель оптических характеристик паренхимы печени на основе модели диффузионного приближения теории переноса излучения, разработанная по экспериментально измеренным соискателем характеристикам паренхимы печени с пониженным вкладом гемоглобина крови, тем самым позволяющая изменять вклад тканевых хромофоров и имитировать патологические изменения, что также

далее используется для обоснования специализированных медико-технических требований к устройствам на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии для дифференциального анализа функционального состояния печени и определения пространства диагностических признаков;

2) две модели классификации методом линейного дискриминантного анализа для прогнозирования отрицательной динамики послеоперационного состояния пациентов с синдромом механической желтухи, разработанные на основе полученных соискателем сочетаний параметров из пространства диагностических признаков – тканевой сатурации и характеристик гауссовых кривых флуорофоров, выделенных в спектрах флуоресценции, позволяющие проводить дифференциальный анализ с уровнями чувствительности 0,88 и 0,85, специфичности 0,90 и 0,91;

3) метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи *in vivo* во время первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей, базирующийся на флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии и на расчете параметров из пространства диагностических признаков по спектрам флуоресценции для источников излучения 365 нм и 450 нм и диффузного отражения в диапазоне 400–1000 нм, и применении двух ранее разработанных моделей классификации, что тем самым позволяет врачу получать диагностическую информацию, чтобы прогнозировать отрицательную динамику состояния на начальном этапе хирургического лечения с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,2.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается применением для получения экспериментальных и расчетных данных сертифицированных оптических приборов, апробированных и подтвержденных методов получения и обработки данных. Интерпретация результатов учитывала соответствие результатам других работ в данной области исследования.

Основные положения диссертации опубликованы в российских (8 статей в изданиях, входящих в Перечень ВАК) и международных (11 статей в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus) рецензируемых научных журналах. Соискателем получен 1 патент и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ. Результаты диссертационной работы представлены на 11 международных и 9 всероссийских конференциях.

Отдельно стоит отметить, что результаты диссертационной работы нашли применение для работ по проектам, поддержанным грантами Российского научного фонда, Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских

образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах РФ и Фонда содействия инновациям.

#### **Значимость результатов диссертации для науки и практики**

Предложенный соискателем подход к дифференциальному анализу функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи по данным флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии и разработанный на его основе метод обладают теоретической значимостью для дальнейших научных исследований и потенциалом для широкого практического использования.

Практическая значимость проведенного исследования и его результатов подтверждается апробацией в клинических условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения в Орловской областной клинической больнице (г. Орёл) и на производственной базе ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), а также внедрением в учебный процесс студентов медицинских и технических специальностей в Орловском государственном университете имени И.С. Тургенева (г. Орёл).

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты разработки метода в диссертационной работе подразумевают возможность применения флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии не только в рассмотренной задаче улучшения диагностики состояния пациентов с механической желтухой после билиарной декомпрессии. Универсальность используемых методов оптической спектроскопии и предложенный соискателем вариант подхода к их применению позволяют рекомендовать их применение как для решения диагностических задач при других патологиях печени (фиброз, стеатоз и др.). Перспективной видится адаптация предложенных результатов для применения в других областях хирургии вместе с расширением возможностей с точки зрения техники и более продвинутых алгоритмов обработки и классификации данных.

#### **Замечания по диссертационной работе**

1) В разделе 1.4, посвященном обзору оптических методов диагностики, соискатель пишет, что «Технологии оптической диагностики насчитывают большое количество методов спектроскопии... и визуализации», основанных на разнообразных явлениях взаимодействия света с биологической тканью (показанных на рисунке 1.8). Однако, для полноты обзора дополнительно не хватает рассмотрения этих методов, например, спектроскопии комбинационного рассеяния, флуоресцентной спектроскопии с временным разрешением, оптической когерентной томографии, лазерной доплеровской флоуметрии, инфракрасной спектроскопии и т.д. Для обоснования использования выбранных методов желательнее более четко обозначить ограничения других методов, в сравнении с которыми преимущества флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии как отдельно, так и при мультимодальном подходе были бы яснее выражены для решаемой научной проблемы.

2) В разделе 2.1 на рисунках 2.4б и 2.4в с расчетными и аппроксимированными данными отсутствуют среднеквадратические отклонения. На рисунках 2.5а и 2.7а также отсутствуют среднеквадратические отклонения для экспериментальных результатов, либо не дано пояснение, являются ли эти данные усредненными значениями. Особенно это представляет интерес вследствие значительных различий расчетных и измеренных данных коэффициента поглощения печени в ближнем инфракрасном диапазоне на рисунке 2.5а и при сравнении с изменениями коэффициентов поглощения для длин волн  $>600$  нм на рисунках 2.6в-д.

3) Из раздела 3.1 не ясно, сколько времени требуется на регистрацию одного спектра флуоресценции и спектра диффузного отражения. Аналогично, в описании блок-схемы метода дифференциального анализа в разделе 4.4 не указано, сколько времени в целом занимает оптическое исследование, что является критичным для врача при проведении хирургической операции.

4) В разделе 4.3 не объяснены различия в количестве объектов в матрицах ошибок на рисунке 4.2.

5) В диссертационной работе имеется некоторое количество описок и недочетов оформления (например, перепутаны описания рисунков 2.5а и 2.5б, отсутствует легенда на рисунке 2.7б).

Отмеченные замечания не снижают научной новизны и практической значимости результатов диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Кандуровой Ксении Юрьевны является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой. Диссертация обладает обоснованной научной новизной и практической значимостью, содержит решение актуальной научной задачи выявления ухудшения состояния пациентов с механической желтухой в послеоперационном периоде, имеющей значение для повышения качества диагностики и, следовательно, лечения данной категории пациентов на как можно более раннем этапе. Результаты работы соискателя и выносимые на защиту положения в полной мере отражены в научных публикациях. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Автореферат соответствует тексту диссертации и отражает логику проведённого исследования, а также полученные результаты и выводы.

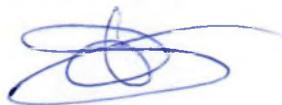
В целом, диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью. Название и содержание диссертации соответствуют пунктам 14 «Методы, модели и алгоритмы, включая распознавание образов, для медицинских информационных и интеллектуальных систем обеспечивающих повышение эффективности медико-биологических исследований и врачебных решений» и 22 «Специальное программное обеспечение, предназначенное для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека и проведения медицинских исследований» паспорта специальности

2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения. Диссертационная работа удовлетворяет требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в действующем «Положении о присуждении ученых степеней», а её автор, Кандурова Ксения Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата технических наук.

Диссертация обсуждена на расширенном заседании лаборатории лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения Национального исследовательского Томского государственного университета. Протокол № 5 от «05» мая 2025 г.

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией лазерного  
молекулярного имиджинга и машинного обучения  
Национального исследовательского  
Томского государственного университета,  
доктор физико-математических наук  
(01.04.05 – Оптика),  
профессор



Кистенев Юрий Владимирович  
Электронная почта: yuk@iao.ru  
Телефон: +7 (913) 828-67-20

« 19 » мая 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Почтовый адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36,

Телефон: (3822) 52-98-52

e-mail: rector@tsu.ru