

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора физико-математических наук

Ширшина Евгения Александровича

на диссертационную работу Кандуровой Ксении Юрьевны

на тему «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

1. Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день врачи-хирурги располагают рядом лабораторных и инструментальных методов диагностики, которые применяют при терапии такого состояния, как механическая желтуха. Данный синдром сопровождает распространенные тяжелые заболевания брюшной полости, в том числе онкологические. Без предварительного устранения желтухи невозможно провести лечение основного заболевания, что должно быть проведено быстро из-за прогрессирования печеночной недостаточности. Абдоминальные хирурги все чаще применяют менее травматичные минимально инвазивные процедуры декомпрессии желчных протоков. Тем не менее, они сталкиваются с трудностью прогнозирования исхода лечения и состояния пациентов из-за того, что существующие методы диагностики дают приблизительные косвенные результаты и не являются узко специализированными именно для оценки функционального состояния печени при механической желтухе.

Наряду с традиционными диагностическими методами в настоящее время активно внедряются методы оптической диагностики. Среди таких методов выделяют методы спектроскопии, в частности, основанной на явлениях флуоресценции и диффузного отражения света от структур биологических тканей. Спектроскопические измерения являются относительно несложными в реализации, универсальны в применении, а оптические зонды могут быть совмещены с хирургическими инструментами. Совместное применение нескольких спектроскопических технологий позволяет комплексно исследовать метаболические и структурные особенности тканей, выявлять патологические изменения. Для дальнейшего внедрения в клинику и решения узкой задачи диссертационного исследования требуется решить вопросы приборной реализации и разработки алгоритмов обработки и классификации оптических данных.

Таким образом, рассматриваемая диссертационная работа Кандуровой К.Ю. направлена на решение научно-технической задачи, представляющей интерес как для практикующих врачей в области абдоминальной хирургии, так и для разработки и внедрения нового диагностического оптического оборудования.

2. Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в объёме 195 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, списка сокращений, литературы (323 наименования), 2 приложений. Содержит 44 рисунка и 19 таблиц. Диссертация

Входящий № 206-4207
Дата 09 ИЮН 2025
Самарский университет

оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, хорошо отредактирована и логически структурирована.

В первой главе соискатель приводит обоснование актуальности рассматриваемой медико-технической проблемы и необходимости поиска и внедрения новых методов диагностики для своевременной оценки функционального состояния печени и выявления ухудшения состояния пациентов с синдромом механической желтухи. Приведен обзор существующих методов диагностики, их назначения, преимуществ и ограничений, даны результаты экспертной оценки их точности по результатам опроса специалистов в области абдоминальной хирургии. Исходя из этого, автором обосновывается применение методов биофотоники для решения научной проблемы исследования. Описаны физические принципы и области применения методов флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии, проведены предварительные исследования на клеточном уровне, исходя из чего поставлены задачи, решаемые в следующих главах.

Во второй главе описаны результаты предварительных исследований: спектрофотометрических измерений образцов печени и желчи; аналитического моделирования оптических характеристик тканей печени при изменениях в содержании тканевых хромофоров; измерения флуоресценции целевых тканевых флуорофоров в концентрациях, типичных для биологических тканей; регистрация динамики метаболических изменений в тканях по сигналу флуоресценции. Сформулированы специализированные медико-технические требования, представлена функциональная схема соответствующего им устройства.

В третьей главе описаны протокол и результаты набора экспериментальных данных *in vivo* в условиях клиники. Описаны группы пациентов с механической желтухой, обоснован выбор группы сравнения для первого этапа экспериментального исследования и разделение пациентов с механической желтухой – для второго. Проводится выделение набора диагностических параметров, а именно вкладов флуорофоров в спектры эндогенной флуоресценции путем деконволюции спектров на сочетание гауссовых кривых и тканевой сатурации. По результатам статистического анализа и интерпретации данных выделяется пространство признаков, используемое для дальнейшего построения модели классификации.

В четвертой главе описан подход к построению модели классификации на основании метода линейного дискриминантного анализа. По результатам оценок параметров точности и исходя из принципа мультимодальности, соискатель обосновывает выбор двух сочетаний параметров, полученных либо на двух длинах волн возбуждения в канале флуоресцентной спектроскопии, либо совместно с диффузно-отражательной спектроскопией. Представлен разработанный алгоритм метода дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической для выявления пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью и прогнозирования отрицательной динамики в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии.

В заключении диссертационной работы изложены основные результаты и перспективы развития темы исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, чётко и логично излагает материал диссертационного исследования. Название и текст диссертации соответствуют п. 14 «Методы, модели и алгоритмы, включая распознавание образов, для медицинских информационных и интеллектуальных систем обеспечивающих повышение эффективности медико-биологических исследований и врачебных решений» и п. 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.

Представленная соискателем работа является целостным и завершённым в рамках поставленных задач научным исследованием.

3. Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в логически выстроенных, взаимосвязанных положениях научной новизны и результатах:

- модели оптических характеристик паренхимы печени, основанной на сочетании уравнения диффузионного приближения теории переноса излучения с новыми, экспериментально полученными данными о коэффициенте поглощения и рассеяния печени, к которым «прибавляются» оптические характеристики других хромофоров для имитации патологических состояний, которые могут сопровождать синдром механической желтухи; результаты используются в разработке специализированных медико-технических требований для устройств флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии, позволяющих проводить дифференциальный анализ функционального состояния печени;

- модели классификации на основе линейного дискриминантного анализа, включающие в себя параметры, рассчитываемые либо по спектрам флуоресценции для источников излучения 365 нм и 450 нм (площади под гауссовыми кривыми, отражающими вклад флуоресценции билирубина), либо по спектрам флуоресценции для источника излучения 450 нм (площадь под кривой спектра в диапазоне 565-600 нм) и спектрам диффузного отражения (тканевая сатурация), демонстрирующие уровни чувствительности и специфичности не менее 0,85 и 0,90, соответственно;

- метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи различной этиологии и тяжести состояния, базирующийся на разработанных моделях классификации, позволяющий проводить оптические измерения *in vivo* во время первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей и на их основе получать дополнительную диагностическую информацию, а именно прогноз о положительной или отрицательной динамике состояния больного с вероятностью ложноотрицательного вывода об улучшении состояния менее 0,2.

4. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность сформулированных научных положений и выводов достигается за счёт корректного дизайна экспериментов, используемого оборудования и дальнейшего применения методов измерения и обработки данных.

Достоверность результатов исследований и их практическая значимость подтверждены актами об использовании результатов на предприятии ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), в клинических условиях БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), а также в университете соискателя при обучении студентов по направлениям «Биотехнические системы и технологии» и «Лечебное дело».

Отдельные результаты использованы при выполнении работ в рамках грантов по программам Российского научного фонда, Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных, и Фонда содействия инновациям.

Достоверность результатов исследований подтверждена рядом публикаций и участием соискателя в конференциях всероссийского и международного уровня. Автором по теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 11 публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 8 статей, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus (в том числе 3 статьи в журнале Q1).

5. Замечания по диссертации

1) В главе 2 в экспериментах по влиянию ингибиторов на метаболизм клеток используется вещество ДМСО, которое влияет на параметры рассеяния тканей и, соответственно, на интенсивность флуоресценции, а также может оказать токсический эффект. Может ли часть результатов, полученных с ингибитором, быть обусловлена влиянием рассеяния, а не метаболизма, на сигнал автофлуоресценции?

2) В главе 3 автор оперирует двумя полосами флуоресценции билирубина при деконволюции спектра с максимумами около 520 и 570 нм. Действительно, для билирубина, представляющего собой бихромофор, имеет место зависимость положения максимумов поглощения и эмиссии от его структуры (угла между фрагментами) и окружения, однако столь длинноволновый сдвиг (50 нм), соответствующий компоненте «билирубин 2», не кажется очевидным. С каким состоянием молекулы билирубина связана данная компонента?

3) При возбуждении флуоресценции в области 300-400 нм обычно является критичным фон установки, связанный, в частности, с флуоресценцией волокна. Даже так называемые fluorescence-free волокна могут давать сигнал, сравнимый с довольно слабым сигналом автофлуоресценции эндогенных флуорофоров. Хотелось бы увидеть оценку фона установки, использовавшейся в работе, в сравнении с сигналом какого-либо эндогенного флуорофора при известной концентрации.

4) При измерении флуоресценции от образцов ткани критичен учет влияния гемоглобина на поглощение накачки и эмиссии. Поскольку автор использовала мультимодальную систему, измеряющую одновременно диффузное отражение и флуоресценцию, встает вопрос о корреляции параметров спектров флуоресценции и характеристик поглощения (например, оксигенации, которая влияет на спектр поглощения).

6. Заключение

Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи разработки нового метода дифференциальной диагностики послеоперационного состояния пациентов с механической желтухой, что в перспективе направлено на повышение качества лечения данной категории больных и развитие новых высокотехнологичных методов диагностики в хирургии.

По объёму и уровню результатов исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация «Метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии» соответствует критериям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор, Кандурова Ксения Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата технических наук.

Доктор физико-математических наук
по специальности 1.3.6 – Оптика,
доцент кафедры квантовой электроники физического
факультета федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
119991, РФ, г. Москва, Ленинские горы, д. 1 стр. 2
E-mail: eshirshin@gmail.com
Тел.: +7 495 939 11 04


6.06.2025

Ширшин Евгений
Александрович

Подпись Ширшина Евгения Александровича заверяю:

И.о. декана физического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
государственный университет имени М.В.
Ломоносова», д.ф.-м.н., профессор




Белокуров
Владимир
Викторович