

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Горина Дмитрия Александровича на диссертационную работу Дрёмина Виктора Владимировича на тему «Методы оптической визуализации тканевого метаболизма в задачах биомедицинской диагностики», представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Актуальность темы исследования

Современная биомедицинская диагностика все в большей степени ориентируется на функциональные и метаболические параметры тканей, поскольку именно они отражают ранние стадии развития большинства социально значимых заболеваний – сахарного диабета, сосудистых патологий, онкологических процессов и пр. В этой связи особое значение приобретают методы, позволяющие получать количественную информацию о микроциркуляции, оксигенации и энергетическом метаболизме тканей *in vivo* и без применения экзогенных контрастных агентов.

Оптические методы визуализации и спектроскопии, например такие как гиперспектральная, поляризационная, флуоресцентная, лазерная спекл-контрастная визуализация, обладают высокой чувствительностью к биохимическим и микроструктурным изменениям в биологических тканях. Их интеграция с современными вычислительными методами и алгоритмами машинного обучения формирует новое поколение диагностических технологий, способных перейти от качественной визуализации к количественной оценке тканевого метаболизма.

В этом контексте диссертационная работа Дрёмина В.В., направленная на разработку и экспериментальное обоснование мультимодальных оптических методов визуализации тканевого метаболизма, является актуальной и соответствует современным тенденциям развития биофизики, биомедицинской фотоники и медицинской диагностики. Работа ориентирована на решение принципиально важной задачи – создание научно обоснованных инструментов для количественной оценки функционального состояния тканей, что имеет ключевое значение для персонализированной медицины и ранней диагностики заболеваний.

Оценка структуры и содержания

Диссертационная работа Дрёмина В.В. представляет собой завершённый, оригинальный и комплексный научный труд, в рамках которого сформулирована и успешно решена крупная научно-техническая задача. Эта задача заключается в создании нового поколения биофизических методов и аппаратно-программных систем для неинвазивной оптической визуализации тканевого метаболизма. Решение основано на синергии передовых физических принципов, глубокого биофизического анализа и современных вычислительных технологий, включая искусственный интеллект.

Структура работы является продуманной и полностью соответствует внутренней логике научного исследования. Работа состоит из введения, шести содержательных глав и заключения. Материал излагается последовательно и системно: от фундаментального анализа проблемы через разработку и экспериментальное обоснование отдельных методов к созданию метрологической базы и обобщающим выводам. Такая структура

обеспечивает целостность восприятия и подчёркивает внутреннее единство всех этапов исследования.

Во *введении* автор грамотно определяет предметную область, убедительно обосновывает высокую актуальность темы, которая находится на стыке фундаментальной биофизики и прикладной биомедицины. Чётко и предметно сформулированы цель и задачи исследования, задающие ясную программу действий. Корректно выделены элементы научной новизны, затрагивающие как приборную часть, так и алгоритмическое обеспечение и получение новых диагностических критериев.

Первая глава служит качественным теоретическим фундаментом. В ней выполнен не просто обзор, а глубокий критический анализ физиологических основ тканевого метаболизма и всего спектра современных методов его исследования. Важнейшим выводом этой главы является научное обоснование необходимости перехода от изолированного применения отдельных оптических методов к разработке мультимодальных технологий. Этот вывод становится ключевой методологической установкой для всей последующей работы автора.

Вторая глава посвящена решению конкретной клинической задачи. В ней разработаны и экспериментально апробированы новые методы поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации. Особого внимания заслуживает предложенный автором подход к обработке данных, основанный на нейросетевой реконструкции физиологических параметров (оксигенации, кровенаполнения, содержание меланина и толщины эпидермиса). Эффективность метода доказана в ходе исследований кожи пациентов с сахарным диабетом, что подчёркивает его практическую направленность.

Третья глава посвящена области онкодиагностики и патологической анатомии. Здесь представлена и детально исследована Стокс-поляризационная система для цифровой гистологии. Основное достижение главы – разработка и валидация методики анализа без окрашивания гистологических препаратов опухолей молочной железы и толстой кишки с применением алгоритмов машинного обучения, показавшей высокую точность диагностики.

Четвёртая глава расширяет инструментарий за счёт флуоресцентных методов. В ней разработаны и сопоставлены методы визуализации интенсивности и времени жизни эндогенной флуоресценции. Эти подходы, особенно реализация FLIM в частотной области, представлены как мощные инструменты для оценки энергетического метаболизма тканей, демонстрирующие высокую чувствительность к патологическим изменениям, в том числе в онкологических образцах.

Пятая глава посвящена исследованию динамического компонента метаболизма – микроциркуляции. В главе рассмотрены и усовершенствованы методы лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ). Главным вкладом является разработка оригинального метода частотно-временного анализа сигналов ЛСКВ, позволяющего изучать не просто уровень перфузии, а регуляторные механизмы кровотока через декомпозицию его осцилляционных компонент.

Шестая глава решает критически важную для прикладного внедрения задачу метрологического обеспечения. В ней разработаны, изготовлены и экспериментально исследованы оптические фантомы биологических тканей, комплексно имитирующие их поглощающие, рассеивающие и флуоресцентные свойства.

В *заключении* работы автор подводит систематизированные итоги, формулируя выводы по каждой главе, которые в совокупности подтверждают достижение поставленной цели. Выводы носят конкретный, доказательный характер и соответствуют решению сформулированных задач.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность выводов и положений, сформулированных в диссертации, обеспечивается комплексным использованием физически корректных моделей распространения света в рассеивающих средах, статистического анализа, а также алгоритмов машинного обучения. Экспериментальные результаты получены как на модельных объектах, так и на реальных биологических тканях и клинических данных, что позволяет говорить о высокой степени валидности предложенных методов.

Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью измерений, согласованностью данных моделирования и эксперимента, а также широким объёмом высокорейтинговых публикаций.

Оценка новизны и ценность для науки и практики полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Дрёмина В.В. носит комплексный и системный характер, проявляясь на всех уровнях – от постановки задачи и разработки приборных решений до получения новых фундаментальных знаний. К наиболее значимым новым результатам, составляющим её научный вклад, относятся:

1. Разработка концепции и реализация поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации с нейросетевой реконструкцией метаболических параметров тканей. Впервые создан метод, объединяющий в едином измерении спектральную информацию о хромофорном составе и поляризационные данные о структурной организации внеклеточного матрикса. Новизна усиливается применением искусственной нейронной сети, обученной на массиве данных, сгенерированном методом Монте-Карло с учётом реалистичной многослойной модели кожи, что позволило достичь точного и быстрого восстановления таких параметров, как оксигенация, объёмная доля крови, толщина эпидермиса и содержание меланина.

2. Создание и экспериментальное обоснование нового подхода – Стокс-поляризационной цифровой гистологии, не требующей применения традиционных гистологических красителей. Доказана возможность дифференциации тканей на основе полного вектора Стокса отражённого света. Разработаны оригинальные алгоритмы машинного обучения и кластеризации, обеспечивающие автоматическую сегментацию и классификацию опухолевых образцов с точностью, сопоставимой с классической морфологией. Это открывает путь к созданию объективных, быстрых и автоматизированных систем поддержки патологоанатомической диагностики.

3. Развитие методов визуализации эндогенной флуоресценции в качестве инструмента функциональной оценки энергетического обмена. Показано, что интенсивность и временные характеристики флуоресценции эндогенных флуорофоров могут служить высокочувствительными маркерами метаболического состояния тканей. Новизна заключается в реализации частотно-фазового подхода к FLIM, адаптированного

для анализа фиксированных гистологических образцов и широкопольной визуализации для картирования региональных метаболических различий в тканях мозга.

4. Разработка оригинальных частотно-временных методов анализа сигналов лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ) для исследования механизмов регуляции микроциркуляции. Предложен новый аналитический инструментарий на основе вейвлет-преобразования, позволивший перейти от оценки усреднённой перфузии к декомпозиции и пространственному картированию осцилляционных компонент кровотока, связанных с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активностью. Впервые методом ЛСКВ продемонстрирована возможность визуализации вазомоторных ритмов в микрососудах головного мозга.

5. Создание комплекса оптических фантомов биологических тканей нового поколения. Разработаны стабильные полимерные фантомы, достоверно воспроизводящие не только поглощающие и рассеивающие, но и флуоресцентные свойства биотканей, включая фотостабильную модель флуоресценции флавинов. Эта работа закладывает стандартизированную метрологическую основу, критически важную для валидации, калибровки и сравнения данных различных оптических диагностических систем.

Ценность для науки и практики полученных результатов является высокой и многоаспектной:

1. Работа вносит существенный вклад в понимание взаимосвязи между сложными оптическими сигналами (спектральными, поляризационными, временными) и патофизиологическими процессами в тканях. Она развивает теоретические основы мультимодальной оптической диагностики и создаёт новые методические подходы к анализу многомерных биомедицинских данных.

2. Разработанные методы поляризационной гиперспектральной визуализации представляют собой инструмент для ранней неинвазивной диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета, что является ключом к их успешной профилактике.

3. Технологии цифровой гистологии и FLIM могут революционизировать патологоанатомическую практику, ускорив и объективизировав анализ биоптатов, а также найти применение в интраоперационном наведении при онкологических операциях.

4. Метод частотно-временного анализа ЛСКВ предоставляет уникальную возможность для неинвазивного исследования механизмов регуляции кровообращения при сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваниях, а также для мониторинга эффективности терапии.

5. Разработанные оптические фантомы являются необходимым элементом для перевода научных разработок в область серийного производства медицинского оборудования и обеспечения контроля его качества.

Таким образом, диссертационная работа Дрёмина В.В. в полной мере соответствует критериям научной новизны и обладает значительной ценностью как для развития фундаментальных знаний, так и для решения актуальных задач современной клинической диагностики и медицинского приборостроения.

Замечания по диссертационной работе

Работа в целом выполнена на высоком научном уровне. В качестве замечаний по работе можно отметить следующие:

1. В некоторых местах связь между измеряемым оптическим параметром (например, DOLP или временем жизни флуоресценции) и конкретным биологическим

процессом (например, фрагментацией коллагена или соотношением свободного/связанного НАДН) носит несколько умозрительный характер. Не хватает более детального обоснования этих корреляций, например, с привлечением дополнительных методов валидации или на основе сравнения с другими опубликованными исследованиями.

2. В ряде случаев, особенно в клинических исследованиях (глава 2), было бы полезно видеть не только значение p , но и доверительные интервалы для основных сравниваемых параметров, чтобы оценить не только значимость, но и практическую важность различий.

3. Несмотря на декларируемый мультимодальный подход, в работе можно бы было более детально раскрыть практическую синергию и совместный анализ данных от разных методов (например, как комбинация параметров ГСВ и ЛСКВ улучшает диагностику по сравнению с каждым методом в отдельности).

4. В тексте диссертации в ряде случаев отсутствует унификация названия параметров. Например, «кровенаполнение» и «сатурация» чередуются с BVF и S. Для параметров Стокса используются как обозначения Q, U, V, так и S₁, S₂, S₃.

5. Какова экономическая эффективность предлагаемых решений: потенциальные затраты на создание прибора, стоимость одного исследования, ожидаемый экономический эффект от ранней диагностики?

Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней

Приведенные замечания не влияют на общую высокую положительную оценку выполненного исследования.

Материал диссертации Дрёмина Виктора Владимировича отличается логичной и последовательной структурой изложения. Автор свободно оперирует общепринятой научной терминологией и корректно применяет определения. Объем представленной информации о проведенных теоретических изысканиях, экспериментальных исследованиях и полученных научных результатах является исчерпывающим и полностью достаточным для оценки вклада соискателя.

Текстовая часть оформлена в соответствии с установленными требованиями, а работа снабжена богатым и качественным иллюстративным и табличным материалом, существенно облегчающим восприятие сложного материала. По итогам каждой главы сформулированы четкие и содержательные выводы, подводящие промежуточные итоги. Список использованной литературы свидетельствует о глубокой проработке темы.

Диссертация представляет собой целостное, внутренне единое исследование. Она содержит совокупность новых научных результатов и положений, обладающих признаками новизны и выносимых на публичную защиту. Вся работа в целом убедительно свидетельствует о весомом личном вкладе автора в развитие избранной научной области.

Автореферат подготовлен на высоком уровне, адекватно и полно отражает основные результаты и выводы диссертации. Многочисленные публикации автора по теме исследования в достаточной степени раскрывают и подтверждают ключевые положения работы.

Представленная диссертационная работа «Методы оптической визуализации тканевого метаболизма в задачах биомедицинской диагностики» удовлетворяет всем требованиям пп. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней»

(Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842) и Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования РФ к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор, Дрёмин Виктор Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора физико-математических наук.



«24» февраля 2026 г.

Горин Дмитрий Александрович,
профессор центра фотоники и фотонных технологий автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех), доктор химических наук (шифр научной специальности 02.00.04 – физическая химия), профессор по специальности биофизика.
121205, г. Москва, территория инновационного Центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
Телефон: +7 (917) 207-76-30
E-mail: d.gorin@skoltech.ru

Я, Горин Дмитрий Александрович, даю свое согласие на обработку моих персональных данных в рамках подготовки аттестационных документов соискателя в соответствии с Приказом Минобрнауки РФ № 662 от 1 июня 2015 года.

Подпись Горина Д.А. заверяю:

