

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора физико-математических наук, профессора
Кистенева Юрия Владимировича 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

1. Актуальность темы исследования

Одной из ключевых задач современной медицины является переход от анатомической диагностики к раннему выявлению функциональных нарушений на уровне тканевого метаболизма. Последний представляет собой интегральный показатель жизнедеятельности, и его расстройства служат универсальным ранним маркером для широкого спектра социально значимых заболеваний, включая сахарный диабет, онкологические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные патологии.

Несмотря на доминирование в клинике высокоразрешающих методов морфологической визуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография), их возможности для прямой, количественной и динамической оценки функционально-метаболического статуса тканей остаются ограниченными. В этой связи всё большую востребованность приобретают методы биомедицинской оптики, позволяющие неинвазивно или малоинвазивно регистрировать в реальном времени ключевые параметры тканевого метаболизма: оксигенацию, перфузию, окислительно-восстановительное состояние и структурную организацию.

Современный этап развития биофотоники характеризуется активной конвергенцией нескольких перспективных технологических направлений: гиперспектральной и поляризационной визуализации, анализа времени жизни флуоресценции (FLIM), лазерной спекл-контрастной визуализации микроциркуляции и методов искусственного интеллекта для обработки сложных разнородных данных. Их интеграция в рамках мультимодального подхода открывает путь к созданию нового поколения диагностических систем, обеспечивающих комплексную, количественную и пространственно-разрешенную оценку тканевого метаболизма.

Таким образом, диссертационная работа Дрёмина В.В., посвященная разработке и совершенствованию именно таких мультимодальных оптических методов, созданию соответствующих аппаратных решений и аналитических алгоритмов, направлена на решение актуальной и социально

значимой научно-практической задачи, находящейся на переднем крае современной биомедицинской диагностики.

2. Структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 341 странице машинописного текста и включает введение, шесть глав, заключение и список использованных источников из 493 наименований, содержит 107 иллюстраций и 9 таблиц.

Диссертационная работа обладает ясной структурой, обеспечивающей логическую последовательность изложения материала от постановки задачи к теоретическому обоснованию, экспериментальной реализации и итоговым выводам. Стил ь изложения соответствует канонам научно-технической литературы, отличается точностью и лаконичностью, а применение специализированной терминологии является корректным и уместным. Работа оформлена в полном соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 и отличается высоким полиграфическим качеством.

Во **введении** диссертации представлены ключевые элементы научного исследования. Чётко и предметно сформулированы цель и задачи, определены пути их решения. Аргументировано раскрыта научная новизна, включающая как разработку новых аппаратно-методических комплексов, так и получение оригинальных диагностических критериев. Основные положения, выносимые на защиту, конкретны, измеримы и напрямую вытекают из решаемых задач, что отражает целостный характер проведенной работы.

Первая глава служит фундаментальной теоретической основой исследования. В ней не просто систематизированы данные о тканевом метаболизме, но и проведён критический анализ современных методов его оценки (МРТ, ПЭТ, масс-спектрометрия, оптические технологии). На основе этого анализа убедительно обоснована ограниченность изолированного применения любых отдельных методов и необходимость мультимодального оптического подхода, который становится концептуальной основой для всех последующих разработок автора.

Во **второй главе** решена комплексная задача создания метода поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации. Разработаны аппаратная платформа с кольцевым поляризованным освещением и оригинальный алгоритм обработки данных на основе искусственной нейронной сети, обученной на массиве смоделированных методом Монте-Карло спектров. Это позволило впервые обеспечить совместное восстановление параметров оксигенации, кровенаполнения и структурной морфологии кожи в ходе клинической апробации метода для ранней диагностики диабетических осложнений.

Третья глава посвящена развитию поляризационных методов исследования онкологических образцов. В ней разработана и исследована Стокс-поляризационная система для анализа неокрашенных гистологических препаратов. Ключевым результатом является создание методики цифровой гистологии без окрашивания на основе полного вектора Стокса и алгоритмов машинного обучения (кластеризация, классификация), показавшей высокую точность дифференциации опухолевых и нормальных тканей молочной железы и толстой кишки.

В четвёртой главе исследованы возможности флуоресцентных методов для оценки метаболизма. Разработаны два взаимодополняющих подхода: визуализация интенсивности эндогенной флуоресценции для интраоперационного определения границ опухолей и визуализация времени жизни флуоресценции (FLIM) в частотной области для гистологического анализа и оценки метаболического состояния тканей, в том числе под влиянием нейромодуляторов.

Пятая глава расширяет функциональную диагностику за счёт исследования динамики кровотока. В ней предложен и валидирован новый метод частотно-временного анализа данных лазерной спекл-контрастной визуализации. Этот метод позволил перейти от оценки средней перфузии к картированию осцилляционных компонент, отражающих активность различных физиологических механизмов регуляции микроциркуляции.

Шестая глава решает важную задачу метрологического обеспечения. В ней представлены результаты разработки и экспериментального исследования оптических фантомов, имитирующих поглощающие, рассеивающие и флуоресцентные свойства биотканей. Создание таких стандартизированных тест-объектов имеет ключевое значение для калибровки, валидации и сопоставимости данных, получаемых на разработанных и других оптических диагностических системах, что является обязательным условием их клинического внедрения.

В заключении подведены итоги по каждой главе, сформулированы выводы, соответствующие решению поставленных задач и подтверждающие достижение цели исследования. Даны конкретные рекомендации по практическому применению разработанных методов в различных областях биомедицины.

Список использованных источников содержит достаточное количество ссылок, отмечается значительное число ссылок на актуальные статьи в высокорейтинговых научных журналах, что в полной мере отражает современное развитие темы исследования.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Выводы и положения, сформулированные в диссертации, являются логически вытекающими из представленных теоретических и экспериментальных данных.

Автор последовательно использует методы физической оптики, математического моделирования и математической статистики, нейросетевого анализа и машинного обучения. Верификация предложенных методов проводится как на модельных объектах, так и на реальных биологических образцах и клинических данных.

Особо следует отметить корректность построения классификаторов для дифференциации диабетических изменений кожи и опухолевых тканей, а также адекватность выбранных диагностических метрик (чувствительность, специфичность, ROC-анализ).

4. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Выводы, представленные в диссертации, обладают высокой степенью достоверности, что обеспечивается последовательным применением физически строгих и методологически выверенных подходов на всех этапах исследования.

Во-первых, достоверность опирается на корректное физико-математическое моделирование процессов взаимодействия света с биологическими тканями. Для этого использован метод Монте-Карло с достаточно реалистичной многослойной моделью кожи, учитывающей пространственное распределение хромофоров и вариации ее оптических свойств. Это обеспечивает адекватную интерпретацию регистрируемых сигналов и позволяет проводить «виртуальные эксперименты» для оптимизации систем и генерации обучающих данных.

Во-вторых, при обработке многомерных оптических данных применялись современные алгоритмы искусственного интеллекта и машинного обучения (нейронные сети, методы классификации и кластеризации). Их эффективность контролировалась процедурами кросс-валидации, что исключает эффект «переобучения» и гарантирует обобщающую способность построенных моделей.

В-третьих, все экспериментальные результаты, полученные как в лабораторных условиях (*in vitro*, *ex vivo*), так и в ходе клинических исследований (*in vivo*), подверглись всесторонней статистической обработке.

Применялись параметрические и непараметрические критерии для оценки значимости различий, что позволяет уверенно отделить закономерные эффекты от случайных вариаций.

Наконец, ключевым доказательством достоверности является согласованность результатов, полученных разными, независимыми методами. Параметры, восстановленные из гиперспектральных данных с помощью искусственных нейросетей, коррелируют с физиологическими показателями; выводы поляризационной визуализации подтверждаются гистологическими данными; а результаты спекл-контрастного анализа согласуются с измерениями других методов оценки гемодинамики.

Воспроизводимость и научная значимость работы подтверждены её масштабной апробацией в профессиональном сообществе. Основные положения были представлены и получили обсуждение на более чем 25 авторитетных международных и всероссийских конференциях, включая такие ведущие форумы, как SPIE Photonics West (США), European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) (Германия) и International Conference Laser Optics (ICLO) (Россия).

Фактическая востребованность разработок и, следовательно, воспроизводимость результатов на практике, доказывается их успешной реализацией в прикладных проектах, поддержанных грантами РНФ, РФФИ, Horizon 2020).

Наиболее объективным критерием воспроизводимости и признания является объём и качество публикаций. Результаты диссертации отражены в 123 научных работах, включая 58 статей в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, причём 27 из них опубликованы в изданиях первого квартиля (Q1). Такая публикационная активность свидетельствует о том, что полученные результаты были высоко оценены мировым научным сообществом и признаны надёжными, новыми и значимыми.

5. Оценка новизны, ценность для науки и практики полученных результатов

К новым научным результатам работы относятся:

- разработка поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации с нейросетевой реконструкцией метаболических параметров тканей;
- создание Стокс-поляризационной цифровой гистологии без окрашивания;

- развитие методов визуализации эндогенной флуоресценции и времени её жизни для оценки тканевого метаболизма;
- разработка частотно-временных методов анализа микроциркуляции;
- создание метрологически обоснованных оптических фантомов.

Практическая ценность работы заключается в возможности внедрения разработанных методов в клиническую диагностику диабетических осложнений, онкологических заболеваний и микроциркуляторных нарушений, а также в разработке медицинских приборов нового поколения.

6. Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний можно отметить следующее:

1) В ряде разделов хотелось бы видеть более детальное сопоставление разработанных методов с существующими клиническими стандартами.

2) Для обучения искусственных нейронных сетей при разработке поляризационного-чувствительного метода ГСВ автором был использован диапазон концентраций меланина от 0 до 10%. При этом в приводимых результатах применения ГСВ (например, на рисунке 2.13) содержание меланина варьируется уже в диапазоне от 0 до 15%. Каким образом условия обучения соответствуют реальным значениям данного параметра?

3) Поляриметрическое исследование фиксированных в формалине парафинизированных образцов рака молочной железы и *ex vivo* образцов рака толстой кишки представляется автором как альтернатива классическим гистологическим методам. Можно ли говорить о перспективах использования предлагаемых методов в клинике, например, в ходе выполнения хирургических операций?

4) В описании алгоритмов машинного обучения (гл. 2, 3) указаны итоговые метрики качества, но недостаточно детально представлен процесс подбора гиперпараметров моделей и выбора признаков для классификации.

5) Используется большое количество специализированных обозначений и аббревиатур, что усложняет восприятие текста.

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают общего высокого уровня научной и практической значимости представленной диссертационной работы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Дрёмина Виктора Владимировича является завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором решена

актуальная задача развития методов оптической визуализации тканевого метаболизма для биомедицинской диагностики.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика и пп. 9-11, 13-14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в текущей редакции), а её автор заслуживает присуждения указанной учёной степени.

Доктор физико-математических наук по специальности 01.04.05 – Оптика, профессор, заведующий лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»



Кистенев Ю.В.

29.08.2026

Подпись Кистенева Ю.В. заверяю
Ученый секретарь



Е.А. ОАЗОНТОВА

Национальный исследовательский Томский государственный университет,
<https://tsu.ru>
634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36
Тел. +7 (913) 828-67-20
e-mail: yv.kistenev@gmail.com

