

ОТЗЫВ

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

о диссертационной работе Братченко Ивана Алексеевича на тему:

«Мультимодальный флуоресцентный и Рамановский спектральный анализ тканей кожи человека и методы машинного обучения для диагностики новообразований кожи и патологий почек», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. - Биофизика

Смертность от неинфекционных заболеваний является основной медико-социальной проблемой. Определение метаболического профиля тканей человека является перспективным для выявления биомаркеров различных заболеваний. Для более корректной интерпретации экспериментальных данных и повышения точности диагностики хорошо зарекомендовали мультимодальные оптические методы, в том числе, совместное применение флуоресцентной и Рамановской спектроскопии. Подобные оптические методы часто называют «оптической биопсией» - в силу неинвазивности и информативности оптических методов. Несмотря на успехи «оптической биопсии», существует задача повышения достоверности и прогностической значимости оптических методов. Решение данной задачи связано с оптимизацией технических характеристик экспериментальных устройств, а также методов анализа спектральных данных. Только комплексное решение всех перечисленных выше проблем позволит приблизить «оптическую биопсию» к «золотому стандарту» современной диагностики – биохимическим и гистологическим исследованиям тканей.

Диссертационная работа Братченко И. А. посвящена развитию методов мультимодальной «оптической биопсии» социально значимых заболеваний человека при неинвазивном исследовании тканей кожи.

Практическая значимость работы определяется разработанной автором методикой классификации тканей кожи человека, использующей информацию об автофлуоресцентном и Рамановском сигналах, возбужденных лазером с центральной длиной волны 785 нм. Данная методика позволяет проводить высокоточную классификацию различных типов онкологических заболеваний (меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак). Совокупность результатов, полученных в ходе проведенных исследований, можно охарактеризовать как решение крупной научной задачи – разработки универсального метода неинвазивного анализа тканей человека, который может использоваться для диагностики целого ряда заболеваний.

Полученные результаты способствовали развитию нового научного направления, состоящего в использовании «оптической биопсии» тканей кожи для повышения эффективности диагностики неинфекционных социально-значимых заболеваний. О востребованности результатов проведенных исследований свидетельствуют высокая цитируемость работ автора диссертации в целом (более 650 цитат на март 2022 г. для основных публикаций), а также цитирование в ведущих научных журналах и монографиях.

Новизна заключается в демонстрации возможности неинвазивной диагностики новообразований кожи и патологий почек на основе анализа спектров рамановского рассеяния.

Научные положения, сформулированные автором диссертационной работы, полностью обоснованы, достоверны, логически вытекают из результатов проведенного исследования, полноценно их отражают. Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследований, получении экспериментальных результатов, обработке и анализе данных и публикации результатов, представленных в диссертации. Достоверность представленных научных результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их соответствием результатам, полученным другими авторами. Основные результаты работы опубликованы в российских и международных научных журналах.

Диссертация состоит из списка сокращений, введения, шести глав, заключения, списка использованных источников (340 наименований) и двух приложений. Общий объём, включая 187 страниц основного текста с 34 рисунками и 17 таблицами, список использованных источников на 33 страницах и приложения на 4 страницах, составляет 224 страниц.

Введение содержит описание актуальности темы, цели и задач исследования, научной новизны результатов работы и положений, выносимых на защиту.

В Первой главе представлены данные по использованию методов автофлуоресценции и рамановской спектроскопии для диагностики биотканей. Особый упор сделан на описание модификаций рамановской спектроскопии при проведении исследований биотканей. Рассмотрены наиболее популярные методы машинного обучения при анализе данных «оптической биопсии» биотканей, включая ткани кожи человека.

Во второй главе описываются основные подходы к реализации мультимодальной оптической диагностики биотканей. В главе представлены результаты *ex vivo* исследования тканей кожи человека, находящихся в норме, а также при развитии доброкачественных и злокачественных новообразований. Предложена методика регистрации автофлуоресценции и рамановского рассеяния, описана предварительная обработка получаемых данных.

Третья глава посвящена разработке спектроскопического диагностического аппарата для *in vivo* диагностики и определения типа опухолей кожи в клинической практике на основе рамановского рассеяния и автофлуоресценции с использованием портативного спектрометра. Для классификации различных типов новообразований кожи на основе совместного и независимого анализа данных автофлуоресценции и рамановского рассеяния были построены несколько классификационных моделей. Эти модели помогли оценить вклад каждого спектроскопического метода в итоговую точность диагностики новообразований кожи. Рассматривались случаи классификации доброкачественных и злокачественных новообразований, включая меланому и пигментные новообразования.

В **четвертой главе** рассматривается применение портативной рамановской системы для диагностики патологий почек при неинвазивном оптическом анализе тканей кожи предплечья. Следует отметить, что портативные компактные устройства представляют особый интерес в клинической практике. При аналогичных требованиях к используемому оборудованию получение статистически достоверной информации о развитии того или иного патологического процесса в организме человека при анализе кожи возможно с помощью методов хемометрики.

В **пятой главе** показывается возможность применения предлагаемых методов и подходов к диагностике редких заболеваний.

Применение нейросетевых классификаторов для увеличения точности классификации тканей кожи и увеличение точности диагностики заболеваний демонстрируется в **шестой главе**. Как и в предыдущих главах, в данном разделе работы были проанализированы полные спектральные данные (содержащие данные автофлуоресценции и рамановского рассеяния). Диагностические задачи, использованные в тестах классификатора, включали три дихотомических случая, идентичные описанным выше.

Резюмируя, отметим, что диссертация Братченко Ивана Алексеевича представляет собой завершенное исследование в одной из актуальных областей современной биофизики. Диссертация включает в себя постановку задачи, теоретическое обоснование предлагаемых методов исследования. Проведены масштабные натурные исследования как в группах здоровых добровольцев, так и в нескольких группах с патологическими изменениями.

К диссертационной работе имеется ряд замечаний:

1. В тексте диссертации указывается, что предлагаемый классификатор на основе нейронной сети показывает более высокую точность разделения групп по сравнению с использованием проекции на латентные структуры. Также указывается, что данная разница является статистически значимой. При этом для других сравнений точности предлагаемых подходов отсутствует информация о том, являются ли наблюдаемые различия статистически значимыми или нет.
2. Примеры экспериментально регистрируемых спектров, приведенных в главе 2, не содержат информации о разбросе параметров спектров (например, СКО). При этом в других главах (3-5) спектры новообразований приведены как среднее и СКО.
3. Известно, что с возрастом в коже человека накапливаются не только конечные продукты гликирования, а также ряд других веществ, связанных с генетическими, гормональными и внутренними метаболическими реакциями. Поэтому возникает вопрос, как учитывался возраст испытуемых при построении моделей классификации?

Вышеуказанные вопросы не затрагивают основного содержания диссертации и не снижают ее научно-практической значимости. Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Результаты работы апробированы на Российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 85 работ, включая 25

статей в журналах, включённых в перечень рекомендованных ВАК, и входящие в международные реферативные базы данных и системы цитирования WoS и Scopus, 48 статей в сборниках трудов конференций, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования WoS и Scopus, и 3 главы в монографиях.

Диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне и полностью соответствующей требованиям новизны, научно-практической значимости и достоверности, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 действующего «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.2. – Биофизика. Считаю, что ее автор, Братченко Иван Алексеевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. - Биофизика.

Официальный оппонент

Профессор, доктор физико-математических наук
по специальности 01.04.05 – оптика,
заместитель проректора по научной
и инновационной деятельности,
заведующий лабораторией лазерного
молекулярного имиджинга и машинного обучения
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Томский государственный университет»

Адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

Телефон: 8-913-828-6720

E-mail: yuk@iao.ru

Дата: 16.10.2022

Кистенёв Юрий Владимирович

Подпись д.ф.-м.н. Ю.В. Кистенёва «заверяю»



Н. А. САЗОНТОВА