

ОТЗЫВ

официального оппонента Приезжева Александра Васильевича на диссертационную работу Николаева Виктора Владимировича «Анализ структурных изменений коллагена в лимфедематозной коже с использованием двухфотонной микроскопии и машинного обучения», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика

В диссертационной работе В.В. Николаева развивается подход неинвазивной диагностики лимфедемы на основе анализа пространственных изменений в папиллярной дерме с использованием двухфотонной микроскопии и машинного обучения.

Актуальность и новизна избранной темы

Значительный прогресс в области разработки неинвазивных методов анализа пространственной структуры дермы и клинического мониторинга различных патологий связан с развитием оптических методов диагностики. Взаимодействие оптического излучения с биологическими объектами является сложным процессом, во многом обусловленным оптической неоднородностью ткани, проявляющейся в виде сильного рассеяния излучения в видимом и ИК диапазоне. Появление фемтосекундных источников позволило уменьшить влияние негативных факторов, а современные микроскопы на базе таких источников позволили добиться высокого пространственного разрешения. Механизмы пространственной организации биотканей представляют фундаментальный интерес для понимания процессов, протекающих в биотканях в том числе и при различных заболеваниях, что имеет прикладное значение для диагностики патологий на ранних стадиях.

Существующие методы диагностики лимфедемы либо являются инвазивными, либо диагностируют лимфедему на поздних стадиях. Метод двухфотонной микроскопии позволяет анализировать кожу *in vivo* с высоким пространственным разрешением на базе эндогенной флуоресценции и имеет большой лабораторный и клинический потенциал, продемонстрированный в главах 3 и 4 настоящей работы. Кроме того, представленные в диссертации подходы к анализу данных с дезорганизованной структурой имеют универсальный характер и могут быть использованы и для других диагностических методов, таких как гистология или микроскопия высокого разрешения, что повышает ценность работы.

Конкретные задачи, решённые в диссертации:

- разработка модели лимфедемы на мелких лабораторных животных;
- разработка протокола *in vivo* исследования лимфедематозной ткани методом двухфотонной микроскопии;
- развитие и применение методов выявления информативных признаков в данных двухфотонной микроскопии;
- разработка и верификация предиктивной модели неинвазивной диагностики лимфедематозной ткани с использованием данных двухфотонной микроскопии и машинного обучения.

Содержание диссертации

В первой главе диссертации рассматриваются вопросы, связанные с описанием и обоснованием используемых подходов.

Во второй главе разработан протокол *in vivo* исследования лимфедематозной ткани методом двухфотонной микроскопии, предложен модифицированный метод гистограмм ориентированных градиентов, проведена его проверка на модельных данных.

В главах 3 и 4 приводятся результаты экспериментальных исследований и применения предложенного подхода для анализа снимков, полученных для здоровых добровольцев и людей с выраженной лимфедемой, а также для разработанной модели лимфедемы на мелких животных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые был получен ряд результатов, представляющих интерес для дальнейшего использования в практической и экспериментальной биомедицине. Научные положения, сформулированные автором диссертационной работы полностью обоснованы и следуют из результатов проведенного исследования.

Положения и выводы диссертации основываются на теоретически и экспериментально обоснованных результатах. При разработке протокола регистрации изображений и способах их последующей обработки, автор демонстрирует хорошее понимание принципов двухфотонной микроскопии и обработки комплексных ДФМ-FLIM-сигналов. Научные положения опираются на статистически значимые отличия в сигналах, которые согласуются с литературными данными.

Предложенный модифицированный метод гистограмм ориентированных градиентов, позволяет производить классификацию изображений папиллярной дермы с разной степенью дезорганизации. Применимость данного подхода была предварительно исследована на модельных данных, синтезированных автором, а далее на экспериментальных снимках, полученных для пациентов с лимфедемой второй и более высоких стадий заболевания.

Предложен новый подход развития лимфедемы на мелких животных, основанный на повторном рентгеновском облучении через длительное время, играющее роль провокации. Результаты формирования лимфедемы на задних конечностях крыс были проверены гистологически.

Результаты диссертации прошли апробацию – были представлены на большом числе ведущих международных и российских конференций (с публикацией докладов в издании SPIE Conference Proceedings), а также опубликованы в высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, индексируемых в WoS и Scopus (Biomedical Optics Express, Frontiers in Physics, Успехи биологической химии). Всего по теме диссертации опубликовано 11 статей в том числе 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК (из них 2 статьи в зарубежных научных журналах, 3 статьи в российских научных журналах, переводные версии которых входят в Scopus).

Новизна проведенных в диссертации исследований подтверждается подробным анализом существующей специальной литературы, а также новизной использованных в работе оригинальных подходов. Среди наиболее важных новых результатов следует отметить:

- впервые выполненную разработку модифицированного метода гистограмм ориентированных градиентов в совокупности с методом опорных векторов с использованием данных двухфотонной микроскопии и машинного обучения.
- впервые выполненную разработку модели лимфедемы на мелких лабораторных животных.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Значимость полученных автором результатов заключается в потенциальной возможности использовать предложенные подходы в клинической практике после их предклинической апробации и сертификации:

- применение предложенного модифицированного метода гистограмм ориентированных градиентов с использованием метода опорных векторов может быть использовано как для *in vivo* исследований на животных, так и в реальной клинической практике (после дополнительной апробации);
- разработанная новая лабораторная модель лимфедемы на крысах полезна для создания новых способов лечения лимфедемы или развития существующих способов на стадии доклинических исследований.

Совокупность представленных в диссертации исследований представляет собой завершенный цикл, достаточный для кандидатской диссертации. Он представляет собой решение важной научной проблемы в области биофотоники на основе использования двухфотонной микроскопии и оригинального подхода анализа структуры коллагена в папиллярной дерме. В результате решения этой проблемы создан новый инструмент для дальнейшего использования в биомедицинской диагностике.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты, полученные для разработанной предиктивной модели, верифицированы на данных численного моделирования.

Достоверность разработанной модели лимфедемы на крысах подтверждена независимыми гистологическими исследованиями, считающимися золотым стандартом при исследовании биотканей. Показанное соответствие результатов этих методов подтверждает перспективность предложенного подхода.

Замечания по диссертации:

Диссертационная работа и автореферат не свободны от некоторых недостатков, относящихся главным образом к представлению результатов. В качестве наиболее важных замечаний отметим следующие. По мнению оппонента при оценке практической ценности работы следовало бы на первое место поставить не разработку лабораторной модели лимфедемы на крысах, а разработку модифицированного метода гистограмм ориентированных градиентов в совокупности с методом опорных векторов с использованием данных двухфотонной микроскопии и машинного обучения. Как в диссертации, так и в автореферате в перечне основных положений, выносимых на защиту, в первую очередь следовало бы указать не зарегистрированные различия в сравнительно редко используемом индексе SAAID папиллярной дермы для здоровой и лимфедематозной тканей, а существенно более важный полученный результат значительного повышения чувствительности и специфичности выявления лимфедемы, достигаемого предложенными в работе методами. Кроме того, представляется не очень последовательным расположение в работе данных, полученных на тканях людей и лабораторных животных, и различное представление этих данных, что затрудняет их сравнение.

Заключение

Сформулированные выше замечания не снижают общего положительного впечатления от работы. Диссертация Виктора Владимировича Николаева является научно-квалификационной работой, в которой решена комплексная научная задача по развитию нового диагностического метода – определения степени дезорганизации коллагена методом

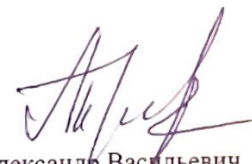
двухфотонной микроскопии и машинного обучения в задаче диагностики лимфедемы, что является существенным вкладом в развитие биофотоники в целом.

Положения, выносимые на защиту, отражают основные результаты работы. Автореферат соответствует содержанию диссертации и объективно и полно отражает суть исследования и основные полученные результаты.

Диссертация удовлетворяет всем требованиям 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.2. Биофизика (по физико-математическим наукам).

Официальный оппонент:

кандидат физико-математических наук (1.4.3. Радиофизика),
доцент кафедры общей физики и волновых процессов,
руководитель лаборатории Биомедицинской фотоники,
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



Приезжев Александр Васильевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».
Почтовый Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1
Телефон: +7 (495) 939-10-00, Электронная почта: avp2@mail.ru

Согласен на обработку персональных данных

И.о. декана физического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова

профессор В.В. Белокуров




Дата 05 декабря 2022 г.