

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Давыдов Денис Андреевич

**Анализ содержания и пространственной локализации
воды и липидов в коже методом спектроскопии диффузного
отражения с пространственным разрешением**

Специальность:

1.3.6. Оптика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре квантовой электроники физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители: **Фадеев Виктор Владимирович,**
доктор физико-математических наук, профессор

Ширшин Евгений Александрович,
доктор физико-математических наук

Официальные оппоненты: **Горин Дмитрий Александрович,**
доктор химических наук, профессор,
Сколковский институт науки и технологий,
Центр фотоники и квантовых материалов, профессор

Дунаев Андрей Валерьевич,
доктор технических наук, доцент,
Орловский государственный университет имени
И.С. Тургенева, Научно-технологический центр
биомедицинской фотоники, ведущий научный сотрудник

Турчин Илья Викторович,
кандидат физико-математических наук,
Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова–Грехова
Российской академии наук, отдел радиофизических методов
в медицине, заведующий отделом

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 года в 15:00 на заседании диссертационного совета МГУ.013.6 на физическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, аудитория 4-28.

E-mail: kosareva@physics.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27) и в сети Интернет: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3458>

Автореферат разослан «___» октября 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.013.6
доктор физико-математических наук, доцент



О.Г. Косарева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Диссертационная работа посвящена разработке метода определения содержания воды и липидов в коже человека, а также толщин слоев кожи, основанного на спектроскопии диффузного отражения (СДО) с пространственным разрешением. В работе изучается оптический отклик кожи в ближнем инфракрасном (БИК) спектральном диапазоне. Проведен сравнительный анализ методов, основанных на СДО, спектроскопии комбинационного рассеяния (КР), и мультиспектральной визуализации для оценки содержания воды в коже при отеочном синдроме. На основе экспериментальных данных СДО с пространственным разрешением, а также данных моделирования распространения света в коже, полученных с помощью метода Монте-Карло, была разработана модель биоткани и решена обратная задача по определению концентрации воды в коже и толщин слоев кожи по спектрам диффузного отражения. Кроме того, по данным СДО кожи была построена модель по оценке общего уровня содержания липидов и безжировой массы тела.

Актуальность

Объектом исследования данной диссертационной работы является кожа человека. Кожа представляет собой гетерогенную среду, в которой содержание крови, пигментов и других молекулярных компонентов распределено по глубине неоднородно. Тем не менее, можно определить области кожи, где изменения параметров светорассеяния и концентрации хромофоров, в частности, содержания крови, изменяющихся с глубиной, малы. Это позволяет разделить кожу на слои с точки зрения ее физиологических свойств и оптических свойств структур, из которых она состоит [1]. Можно выделить три основных слоя: эпидермис (толщиной 100-150 мкм), дерма (толщиной 1-2 мм) и гиподерма (толщиной от 1 до 10 мм в зависимости от участка тела) [2]. Определение содержания молекулярных компонент в коже, таких как вода и липиды, а также структурных параметров кожи – толщин ее слоев – является важной диагностической задачей в различных областях медицины. Так, мониторинг гидратации помогает в диагностике и лечении обезвоживания и отеочного синдрома. Например, при сердечной недостаточности для оценки отеочного синдрома используются визуальная оценка скорости восстановления «ямки» на коже ноги после надавливания пальцем или взвешивание пациента. Однако эти методы субъективны и неточны [3]. В спортивной медицине низкая гидратация

организма может оказывать существенное влияние на показатели и состояние спортсмена. В более тяжелых случаях снижение содержания воды в организме может привести к обезвоживанию, что может иметь пагубные последствия. Таким образом, изучение механизмов восстановления гидратации после различных воздействий имеет большое значение [4].

Анализ состава тела имеет решающее значение для лечения и прогнозирования состояния пациентов с метаболическими нарушениями и ожирением, а разработка неинвазивных методов анализа состава тела и их совершенствование имеют большое прикладное значение. При этом высокая стоимость и относительно низкая доступность таких методов, как магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) затрудняет их широкое использование в персонализированной диагностике. Таким образом, необходимость оценки содержания молекулярных компонент в коже и определения структуры кожи для диагностики процесса дегидратации и оценки состава тела стимулирует разработку неинвазивных экспрессных методов, в том числе, основанных на оптической спектроскопии, позволяющих проводить измерения с высокой точностью и молекулярной специфичностью.

Степень разработанности темы исследования

В мире достаточно большое количество работ направлено на измерение содержания воды и липидов в биотканях оптическими методами, которые могут обеспечить молекулярную специфичность и высокую чувствительность детектирования. Данные методы включают в себя оптическую когерентную томографию [5], мультиспектральную визуализацию [6,7], фотоакустическую томографию (ФТ) [8], спектроскопию диффузного отражения (СДО) [9–11], спектроскопию комбинационного рассеяния (КР) света [12–15] и терагерцовую спектроскопию [16]. Кожа, гиподерма и слой мышц имеют сложную и неоднородную с точки зрения оптических свойств структуру. Как было указано ранее, характерная толщина дермы составляет 1-2 мм, а толщина гиподермы варьируется от 1 до 10 мм. Поэтому СДО и ФТ в БИК области спектра являются наиболее перспективными методами для решения приведенных выше задач в связи с возможностью сканирования объекта на глубине до 1 см. При этом взаимодействие света с обертонами внутримолекулярных колебаний С-Н линий липидов и белков (~930 нм) и О-Н линий воды в БИК диапазоне (~970, 1190, 1400 нм) позволяет определять содержание данных веществ в коже с высокой специфичностью.

Использование спектроскопии диффузного отражения имеет большой потенциал в разработке носимого устройства при использовании в качестве источников излучения светодиодов, а в качестве детекторов – фотодиодов. При этом актуальной задачей является определение оптимальных параметров светосбора и спектрального диапазона для получения наибольшей точности измерения.

Распространение света в рассеивающей и поглощающей среде описывается интегро-дифференциальным уравнением переноса излучения. Аналитическое решение обратной задачи, т.е. определение оптических свойств среды по спектрам диффузного отражения, работает только для простых систем в случае однородно рассеивающей и поглощающей среды [17,18]. Кожа является оптически неоднородным объектом, в котором концентрация молекулярных компонент распределена неоднородно по глубине. Поэтому в литературе для решения данной задачи, т.е. для анализа молекулярных компонентов кожи и ее структуры по спектрам диффузного отражения, разрабатываются подходы, основанные на методах численного моделирования прямой задачи распространения света методом Монте-Карло и методах машинного обучения [19–21]. Данные подходы уже доказали свою эффективность в задаче количественного определения содержания гемоглобина и меланина в коже [19]. СДО также применялась для определения толщины слоев ткани в образцах *ex vivo* и на оптических фантомах [22–24]. При этом для решения обратной задачи *in vivo* требуется разработка моделей, описывающих оптические свойства кожи и подкожных слоев.

Цель работы

Целью диссертационной работы является разработка метода определения содержания воды и липидов и анализа распределения их по глубине в коже на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением.

Для достижения указанной цели в рамках настоящей работы были поставлены и решены следующие задачи:

1. С помощью СДО экспериментально исследовать оптический отклик оптических фантомов кожи *ex vivo* и кожи *in vivo* для различных конфигураций схемы детектирования сигнала диффузного отражения в БИК области спектра.
2. С помощью моделирования распространения света в коже методом Монте-Карло исследовать оптический отклик для различных

- реализаций метода СДО, а также изучить влияние распределения хромофоров в коже на ее оптический отклик.
3. Провести измерения кинетики содержания воды в коже *in vivo* при отежном синдроме с помощью СДО и сравнить результаты с данными, получаемыми с помощью спектроскопии КР и мультиспектральной визуализации.
 4. Исследовать возможность определения пространственного распределения хромофоров в коже, а также определения толщин слоев кожи *in vivo* с помощью СДО с пространственным разрешением. Сопоставить полученные результаты с данными ультразвукового зондирования как референсного метода.
 5. Построить предиктивную модель для оценки общего уровня содержания липидов и воды в организме по спектрам диффузного отражения кожи, используя в качестве референсного метода мультиспектральный биоимпедансный анализ.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются молекулярные компоненты кожи (в первую очередь вода и липиды), а также ее структурные характеристики (толщины слоев кожи).

Предметом исследования являются методы определения концентрации воды и липидов и анализа их распределения по глубине в коже основанные на СДО с пространственным разрешением в БИК.

Методология исследования

Для оценки точности различных способов расчета содержания воды в коже была использована открытая база данных спектров отражения кожи [25]. Для экспериментального исследования оптического отклика для различных конфигураций методов измерения СДО в БИК диапазоне на оптических фантомах кожи *ex vivo* были использованы образцы свиной кожи.

Для того, чтобы исследовать динамику содержания воды при отежном синдроме, были собраны экспериментальные установки для измерения спектров диффузного отражения в БИК диапазоне (800-1400 нм), измерения спектров КР в диапазоне 2800-3600 см⁻¹, мультиспектральной визуализации на длинах волн 850 и 970 нм.

Для построения моделей по определению концентрации воды в дерме, толщины дермы и толщины гиподермы был проведен расчет спектров диффузного отражения с помощью метода Монте-Карло [26].

Для исследования возможности определения пространственного распределения хромофоров в коже, а также толщин слоев кожи *in vivo*, была разработана установка, реализующая СДО с пространственным разрешением. Калибровка метода была проведена с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) кожи. Для построения моделей по определению толщины дермы и гиподермы были использованы методы машинного обучения.

Обработка и анализ данных производились с помощью языка программирования Python.

Научная новизна работы состоит в следующем:

- 1) Было обнаружено, что оценки содержания воды в коже, для которых используются параметры полос поглощения, связанного с колебаниями О-Н связей на длинах волн 1450 и 1920 нм, слабо коррелируют с оценкой содержания воды, сделанной по параметрам полосы поглощения с локальным максимумом в области 970 нм, что связано с различной глубиной проникновения света на указанных длинах волн и неоднородным распределением концентрации воды в различных слоях кожи. Установлено, что количественная оценка содержания воды по амплитуде поглощения на 970 нм подвержена влиянию изменения концентрации оксигемоглобина из-за наложения спектров поглощения оксигемоглобина и воды в диапазоне 800–1000 нм. Несмотря на это, локальный максимум поглощения воды на 970 нм может быть использован для определения содержания воды в глубоких слоях кожи, что экспериментально подтверждено на оптических фантомах, моделирующих кожу человека.
- 2) На основе данных моделирования распространения света в коже методом Монте-Карло разработаны подходы к определению содержания воды в дерме, а также толщины гиподермы и дермы. Показано, что минимальная относительная погрешность определения концентрации воды в коже составляет 9% и достигается путем анализа спектров, измеренных при расстоянии между источником и детектором, равном 1 мм. Наименьшая погрешность определения толщины гиподермы была достигнута на расстоянии между источником и детектором, равном 10 мм, и составила 13%.

Использование СДО с пространственным разрешением позволяет уменьшить ошибку определения толщины дермы до 5%, а толщины гиподермы до 6%.

- 3) Построены предиктивные модели на основе линейной регрессии для определения толщины дермы и гиподермы нормальной кожи *in vivo* на основе данных спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением, при использовании УЗИ в качестве референсного метода. Относительная ошибка моделей составила 8% и 23% для определения толщины дермы и гиподермы, соответственно.
- 4) Экспериментально было установлено, что при дегидратации в ходе термических нагрузок потеря 1% массы тела соответствует снижению гидратации кожи на 10%, измеренному с помощью СДО. Поскольку общая масса кожи составляет ~15% от общей массы тела человека. Полученные оценки свидетельствуют о том, что основной механизм терморегуляции заключается в выделении воды через кожу, то есть, вся теряемая в ходе термических нагрузок масса определяется дегидратацией кожи, преимущественно, дермы.
- 5) Была разработана предиктивная модель, основанная на линейной регрессии, которая по данным спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением, при использовании мультиспектрального биоимпедансного анализа в качестве референсного метода, определяет содержание жировой и безжировой массы со средней ошибкой 3.5% и 3.3%, соответственно.
- 6) Была определена оптимальная оптическая конфигурация источник-детектор в методе СДО для портативного устройства по определению содержания воды и липидов в коже: количество источников, количество детекторов, расстояния между источниками и детекторами.

Фундаментальная значимость полученных результатов состоит в развитии методов решения обратной задачи по определению содержания молекулярных компонент в коже, представляющей собой рассеивающую и поглощающую среду, в которой хромофоры распределены неравномерно по глубине.

Практическая значимость полученных результатов состоит в разработке неинвазивного метода определения содержания воды и липидов в коже. На основе результатов работы создано портативное устройство для

мониторинга и диагностики отеочного синдрома. Разработанное устройство позволит удаленно корректировать диуретическую терапию, что снизит нагрузку на стационарное отделение медицинских учреждений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Амплитуда полосы поглощения молекул липидов в ближней ИК области спектра (930 нм) в среднем в 4 раза превышает амплитуду полосы поглощения белков (910 нм) при их одинаковой массовой концентрации в связи с большим числом С-Н связей на молекулу в случае липидов, в результате чего детектирование амплитуды поглощения белков в коже методом спектроскопии диффузного отражения возможно только при расстоянии между источником и детектором, на порядок превышающим толщину слоя гиподермы.

2. Спектроскопия диффузного отражения в ближнем ИК с пространственным разрешением по величинам локальных максимумов поглощения воды 970 нм и липидов 930 нм, измеренных на расстояниях между источником и детектором в диапазоне от 0 до 10 мм, позволяет определять толщины слоев кожи – дермы и гиподермы – *in vivo* с погрешностями 0.1 мм и 0.6 мм, соответственно, при изменении толщины дермы от 0.8 до 1.6 мм и гиподермы от 0.5 до 4.0 мм.

3. Изменение амплитуды полосы поглощения воды на 970 нм на 10% при расстоянии между источником и детектором, равным 5 мм, соответствует изменению содержания воды в организме на ~1% от массы тела, что доказывает возможность использования спектроскопии диффузного отражения для количественной оценки степени дегидратации организма.

4. Модель на основе линейной регрессии, использующая в качестве входных параметров амплитуды локальных максимумов поглощения воды (970 нм) и липидов (930 нм), измеренных на расстояниях между источником и детектором в диапазоне от 0 до 15 мм, позволяет определять массовое содержание липидов и безжировой массы организма человека со среднеквадратической погрешностью 3.5% и 3.3%, соответственно.

Достоверность обусловлена повторяемостью и воспроизводимостью представленных экспериментальных результатов, полученных с использованием современного лабораторного оборудования, и описанных с использованием современных методов обработки данных. Доклады по теме диссертационной работы прошли апробацию на всероссийских и

международных конференциях, публикации по теме диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Апробация результатов и публикации

Основные результаты диссертационной работы были представлены соискателем на научных семинарах кафедры квантовой электроники физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, а также на российских и международных научных конференциях.

Результаты диссертационной работы были представлены в 6 докладах на российских и международных конференциях: Saratov Fall Meeting 2019: VII Symposium on Optics & Biophotonics (Саратов, Россия), Towards Optical and Multimodality Translational Imaging 2020 (Саратов, Россия), VII Sechenov International Biomedical Summit (SIBS2023) (Москва, Россия), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов-2023 г.

Публикации

Основные результаты по теме диссертации изложены в 5 печатных изданиях, в том числе в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова. Список работ автора приведен в конце автореферата.

Личный вклад автора

Все теоретические и экспериментальные результаты, представленные в диссертационной работе, получены автором лично либо при его определяющем участии. Основная часть результатов была получена в лаборатории лазерной биофотоники кафедры квантовой электроники Физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Публикации по теме диссертационной работы были написаны при определяющем участии автора.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка цитированной литературы. Работа содержит 145 страниц, 33 иллюстрации, 5 таблиц и 94 библиографические ссылки.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** описывается актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, формулируются цели и задачи работы, её научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обоснованность и достоверность полученных результатов, формулируются положения, выносимые на защиту, приводятся сведения о публикациях, апробации результатов и структуре диссертации.

В **Главе 1** диссертации представлен обзор литературы, посвященный определению физиологических параметров кожи в задачах биомедицинской диагностики. Рассматриваются основные медицинские задачи, где необходимо измерение содержания воды и липидов в коже. Эти задачи включают диагностику отека, оценку гидратации организма, диагностику ожирения и уменьшения мышечной массы (саркопении).

Золотым стандартом в медицине для измерения содержания воды и липидов являются МРТ и УЗИ, однако высокая стоимость оборудования ограничивает их применение в персонализированной диагностике. Некоторые применяемые методы требуют использования экзогенного контраста или ионизирующего излучения. Существующие неинвазивные методы позволяют оценивать лишь относительные изменения содержания воды, не обеспечивая пространственного сканирования веществ в коже.

Методы оптической спектроскопии, такие как спектроскопия КР, СДО, ФТ, мультиспектральная визуализация, терагерцовая и Фурье-инфракрасная спектроскопия, обладают молекулярным контрастом и обеспечивают высокую чувствительность детектирования хромофоров в биотканях. При этом СДО с пространственным разрешением в БИК диапазоне является наиболее подходящим методом для определения содержания воды и липидов в коже благодаря достаточной глубине сканирования.

Распространение света в рассеивающей и поглощающей среде описывается стационарным интегро-дифференциальным уравнением переноса [1]:

$$\frac{\partial I(r,s)}{\partial s} = -\mu_t I(r,s) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int I(r,s) p(s,s') d\Omega' \quad (1)$$

где $I(r,s)$ – яркость (Вт/(см²стер)), или лучевая интенсивность излучения, распространяющегося в направлении единичного вектора s в точке, определяемой радиус-вектором r ; $d\Omega'$ – телесный угол, который имеет единичный вектор s' в качестве внешней нормали; $p(s,s')$ – фазовая функция рассеяния; $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ – коэффициент ослабления; μ_a – коэффициент поглощения и μ_s – коэффициент рассеяния.

Для некоторых частных случаев удастся получить точное аналитическое решение уравнения (1), например, для полубесконечной однородной среды [1]. Так как кожа является оптически сильно неоднородной структурой, в этом случае требуется решать уравнение (1) численно, например, с помощью метода Монте-Карло. Численное моделирование распространения света в рассеивающей и поглощающей среде методом Монте-Карло основано на генерировании большого числа траекторий фотонных пакетов в среде с заданными коэффициентами поглощения и рассеяния. Такие расчёты требуют больших вычислительных мощностей, что значительно увеличивает время вычислений. В подобных случаях оправдано применение методов машинного обучения.

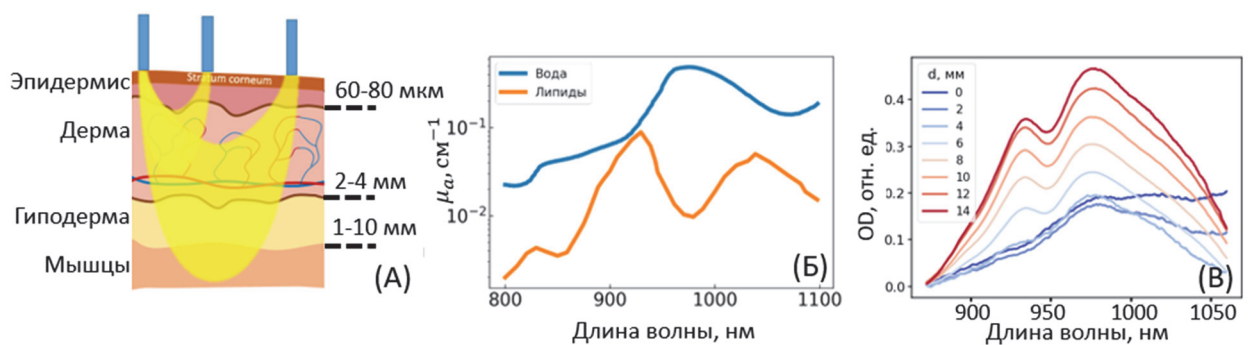


Рисунок 1 — А) Принципиальная схема метода спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением. На рисунке показаны два положения оптических волокон источника и детектора. Схема иллюстрирует процесс сканирования по глубине, позволяющий получать информацию о распределении светорассеяния на различных глубинах в коже. Б) Спектры поглощения воды и липидов в БИК диапазоне [27,28]. В Пример спектров диффузного отражения, измеренных от кожи при различных расстояниях между источником и детектором. Цветом от синего к красному обозначено увеличение расстояния между волокнами источника и детектора.

Схематичное изображение структуры кожи и ее основных слоев приведено на рисунке 1(А). Результаты исследования на основе конфокальной спектроскопии КР [29] показали, что дерма – второй функциональный слой кожи – примерно на 70% состоит из воды, в то время как в составе гиподермы доминируют липиды (Рисунок 1(Б)). Следовательно, из-за различной формы спектров поглощения данных слоев, сканирование отраженного сигнала по глубине позволило бы определить толщины исследуемых слоев кожи (Рисунок 1(В)).

Для того, чтобы решить обратную задачу, т.е. по спектрам диффузного отражения определить концентрацию воды, липидов, толщину дермы и гиподермы, в данной работе был найден оптимальный спектральный диапазон (см. Главу 2) и была построена модель, описывающая оптические свойства кожи и подкожных слоев (см. Главу 3), после чего были проведены испытания разработанного метода и оценена его точность (см. Главу 4).

В Главе 2 исследуется возможность определения содержания воды, липидов и белков в коже на основе анализа спектров диффузного отражения вблизи полос поглощения молекул воды в БИК области спектра.

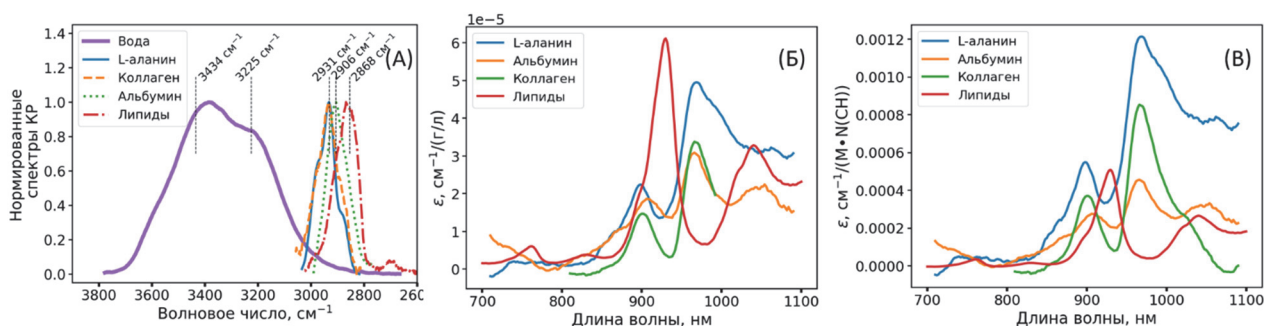


Рисунок 2 – А) Спектры комбинационного рассеяния *l*-аланина, альбумина, воды и липидов. В) Спектры поглощения *l*-аланина, альбумина, липидов и коллагена, нормированные на массовую концентрацию данных молекул. Г) Спектры молярной экстинкции *l*-аланина, альбумина, липидов и коллагена, нормированные на число связей С–Н данных молекул. Рисунок адаптирован из работы [28].

В работе была оценена возможность определения содержания белков и липидов в коже по поглощению в БИК диапазоне. Был проведен анализ спектров КР и спектров обертонов колебаний в БИК диапазоне молекул белков, липидов и воды (Рисунок 2(А),(Б)). Для коллагена характерный локальный максимум спектра поглощения в БИК, связанный с обертонами колебаний С–Н линии, расположен на длине волны 910 нм, а для липидов на длине волны 930 нм (Рисунок 2(Б)). Показано, что амплитуда полосы поглощения С–Н для липидов в 4 раза больше по сравнению с амплитудой полосы поглощения коллагена при одинаковой массовой концентрации данных молекул (Рисунок 2(Б)) в связи с большим числом С–Н связей в случае липидов (Рисунок 2(В)). Поэтому детектирование амплитуды поглощения белков в коже с учетом массовой концентрации данных молекул в ней методом спектроскопии диффузного отражения возможно только при расстоянии между источником и детектором, на порядок превышающим толщину слоя гиподермы [28].

Также рассматривается вопрос о том, можно ли с использованием различных локальных максимумов поглощения воды в области 970, 1190, 1450 и 1920 нм получить дополнительную информацию о распределении воды в коже. Для этого было проведено численное моделирование распространения света в коже, а также экспериментально по спектрам диффузного отражения от фантомов кожи человека было оценено содержание воды в ней. Также был проведен анализ данных из открытой базы спектров диффузного отражения кожи человека [30] и исследовано влияние изменения коэффициента рассеяния и концентрации оксигемоглобина на оценку содержания воды по спектрам диффузного отражения.

Для анализа использовался спектр эффективной оптической плотности (optical density, OD), рассчитанный по формуле:

$$OD(\lambda) = -\log_{10}\left(\frac{I(\lambda)-I_{dark}(\lambda)}{I_{ref}(\lambda)-I_{dark}(\lambda)}\right) \quad (2)$$

где $I(\lambda)$ – интенсивность сигнала от образца, измеряемая спектрометром; $I_{ref}(\lambda)$ – интенсивность сигнала от референсного отражателя; $I_{dark}(\lambda)$ – интенсивность темнового шума спектрометра.

Усредненный спектр экспериментальной выборки и стандартное отклонение эффективной оптической плотности, рассчитанное с использованием базы данных спектров отражения кожи человека, представлен на рисунке 3(Б). Расчет содержания воды $\Delta OD(\lambda_1, \lambda_2)$ по спектрам диффузного отражения проводился по формуле:

$$\Delta OD(\lambda_1, \lambda_2) = OD(\lambda_1) - OD(\lambda_2), \quad (3)$$

где λ_1 и λ_2 – длины волн максимума полосы поглощения и базовой линии, соответственно (Рисунок 3(Б),(Д)) В результате проведенного анализа было выявлено, что оценки содержания воды в коже, выполненные с использованием интенсивных полос поглощения воды на длинах волн $\lambda = 1450$ ($\mu_a = 33 \text{ см}^{-1}$) и 1920 нм ($\mu_a = 132 \text{ см}^{-1}$ [27]), хорошо коррелируют между собой (Рисунок 3(Д) [27]), и при этом слабо коррелируют с оценками, сделанными по локальному максимуму поглощения на длине волны $\lambda = 970 \text{ нм}$ ($\mu_a = 0.5 \text{ см}^{-1}$ [27]) (Рисунок 3(Г)).

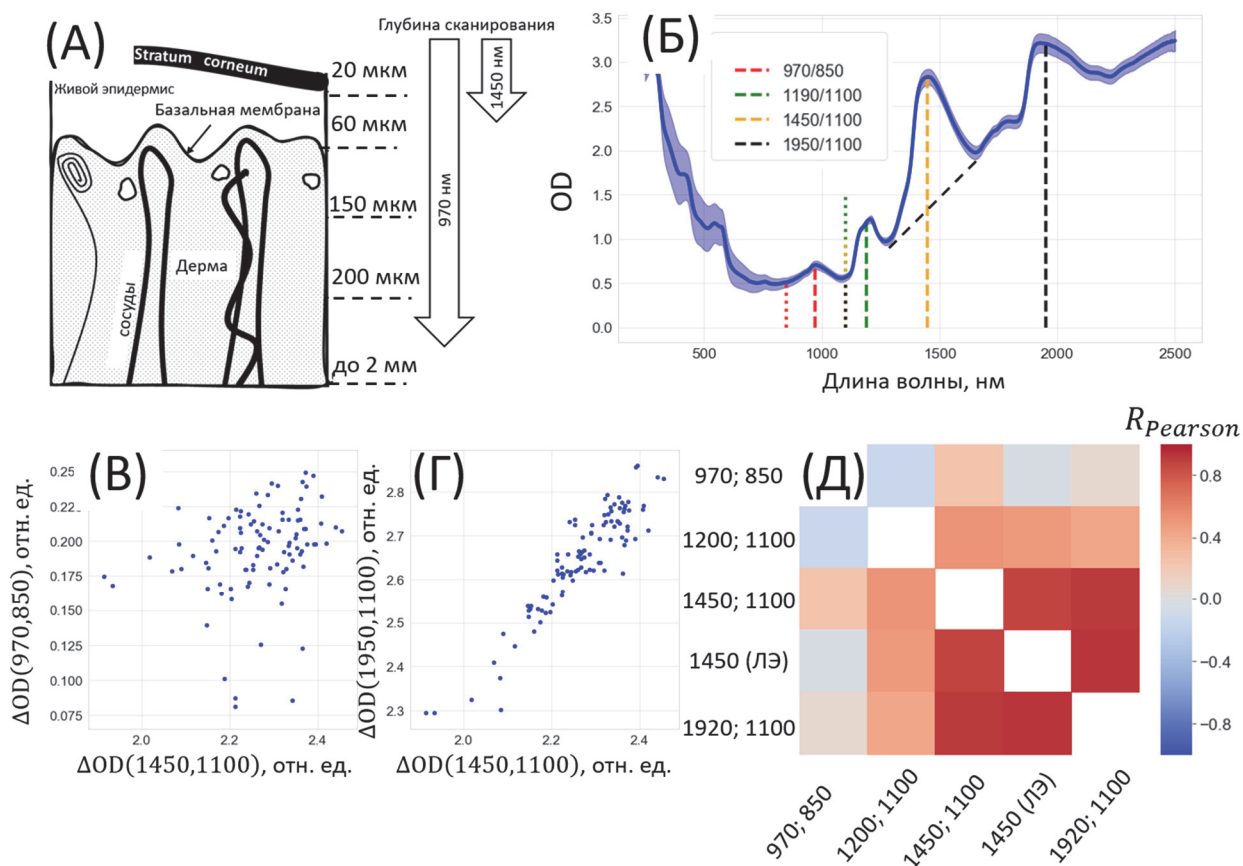


Рисунок 3 — А) Схематическое изображение слоев кожи: живой эпидермис, базальная мембрана и дерма с обозначением глубины сканирования до 2 мм. Б) Усредненный спектр и стандартное отклонение эффективной оптической плотности, рассчитанные с использованием базы данных спектров отражения кожи человека (вертикальные линии указывают длины волн, использованные для расчетов содержания воды). В, Г) Зависимость значений амплитуд линий поглощения воды, рассчитанных по различным максимумам полос поглощения воды (каждая точка соответствует одному спектру отражения, измеренному *in vivo*). Д) Коэффициенты корреляции Пирсона $R_{Pearson}$ между значениями $\Delta OD(\lambda_1, \lambda_2)$, рассчитанными по различным полосам поглощения воды в БИК диапазоне спектра.

Это связано с различной глубиной проникновения света в кожу на указанных длинах волн и неоднородным распределением концентрации воды в различных слоях кожи (Рисунок 3(А)). Также установлено, что количественная оценка содержания воды по линии поглощения на длине волны $\lambda = 970$ нм подвержена влиянию изменений концентрации оксигемоглобина из-за наложения спектров поглощения оксигемоглобина и воды в диапазоне 800–1000 нм. Кроме того, как будет показано далее,

величина $\Delta OD(970,850)$ коррелирует не только с концентрацией воды, но и с толщиной дермы.

Несмотря на это, локальный максимум поглощения воды на длине волны $\lambda = 970$ нм может быть использован для определения содержания воды в глубоких слоях кожи. Это было экспериментально подтверждено на фантомах кожи человека (Рисунок 4), где получена высокая корреляция между массовой концентрацией воды и значением $\Delta OD(970,850)$, с коэффициентом корреляции Пирсона $R_{\text{Pearson}} = 0.76$.

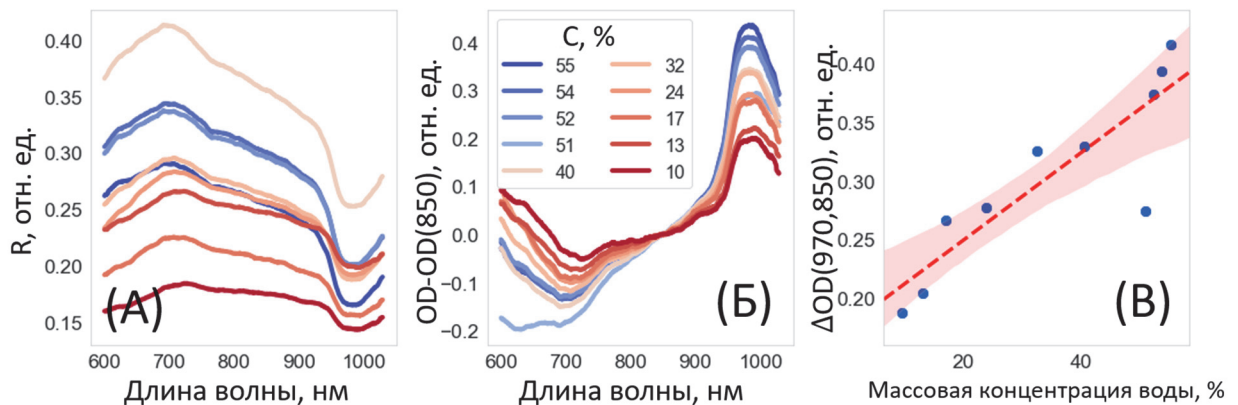


Рисунок 4 — А) Спектры диффузного отражения R фантомов кожи человека с различным содержанием воды. Б) Спектры эффективной оптической плотности фантомов кожи с различным содержанием воды, скорректированные по базовой линии ($\lambda = 850$ нм). В) Зависимость индекса содержания воды $\Delta OD(970,850)$, рассчитанного по максимуму поглощения на длине волны 970 нм, от массовой концентрации воды C в фантомах. Коэффициент корреляции между $\Delta OD(970,850)$ и C составляет 0.76.

В качестве области возможного применения неинвазивного метода оценки содержания воды можно выделить диагностику отека, который возникает при различных заболеваниях. Возможность решения данной задачи была исследована далее. Для этого было проведено сравнение результатов нескольких оптических методов, включая спектроскопию КР, СДО и мультиспектральную визуализацию, для измерения динамики изменения содержания воды в коже при отеке (Рисунок 5).

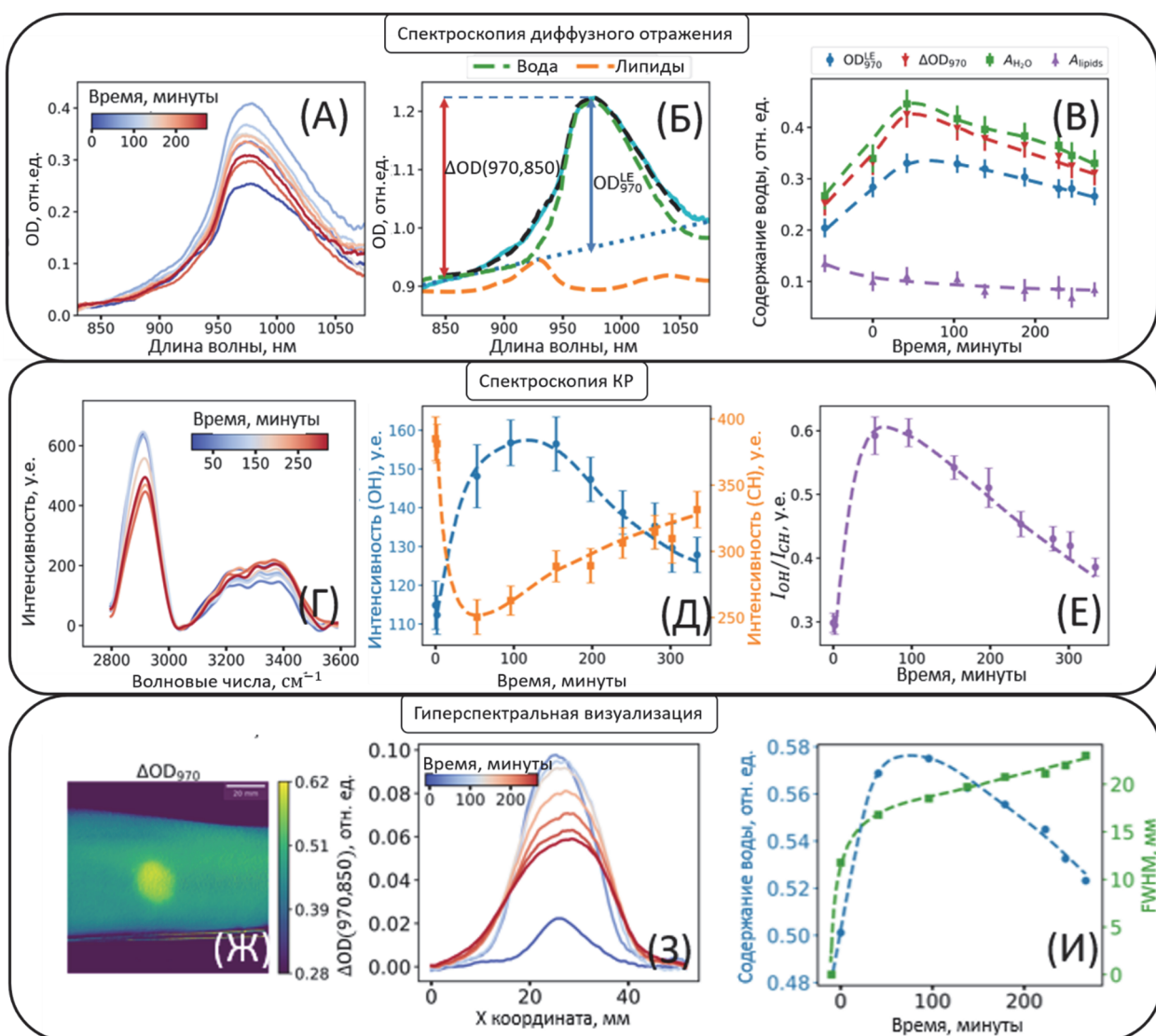


Рисунок 5 — А) Спектры оптической плотности кожи, измеренные спустя определенное время после инициации гистаминового отека. Б) Визуализация алгоритмов, которые использовались для оценки содержания воды по спектрам диффузного. В) Кинетика изменения содержания воды в области кожи, обработанной гистамином, полученная из данных СДО с использованием трех методов обработки данных. Г) Спектры КР кожи, измеренные спустя определенное время после инициации гистаминового отека. Д) Кинетика изменения интенсивности полос С-Н и О-Н колебаний после нанесения гистамина на кожу. Е) Кинетика отношения $\frac{I_{OH}}{I_{CH}}$ для области отека кожи. Ж) Пространственное распределение $\Delta OD_{970} = -\ln\left(\frac{I_{970}}{I_{850}}\right)$, рассчитанное по данным мультиспектральной визуализации. Область с повышенными значениями ΔOD_{970} соответствует обработанной гистамином коже. З) Профили распределения ΔOD_{970} в области отека. И) Кинетика изменения амплитуды ΔOD_{970} и полуширина распределения (FWHM) ΔOD_{970} для вызванного гистамином отека кожи.

На рисунке 5 Б приведена визуализация алгоритмов оценки содержания воды по спектру диффузного отражения:

- 1) Разность OD при 970 нм, соответствующей локальному максимуму поглощения воды, и 850 нм, соответствующей локальному минимуму поглощения в спектре эффективной оптической плотности. Это значение ($\Delta OD(970,850)$) использовалась в работе [6] для характеристики отека кожи с помощью мультиспектральной визуализации, а также в предыдущей главе данной работы.
- 2) Амплитуда полосы поглощения воды при 970 нм, полученная после линейной интерполяции фона в областях спектра 700–720 и 1050–1070 нм (ΔOD^{LE}_{970}). Линейная интерполяция позволяет учитывать влияние других хромофоров, в основном окси- и дезоксигемоглобина, и рассеяние при выделении значения поглощения воды при 970 нм.
- 3) Амплитуда полосы поглощения воды, полученная из разложения спектра эффективной оптической плотности на спектры поглощения воды и липидов в диапазоне 850–1050 нм по формуле:

$$OD(\lambda) = C_0 + C_1\lambda + A_{water}\varepsilon_{water}(\lambda) + A_{lipid}\varepsilon_{lipid}(\lambda) \quad (4)$$

где λ — длина волны, C_0, C_1 связаны со вкладами фонового поглощения и рассеяния, A_{water} и A_{lipid} — амплитуды поглощения воды и липидов, $\varepsilon_{water}(\lambda)$ и $\varepsilon_{lipid}(\lambda)$ — нормированные спектры поглощения воды и липидов. Коэффициенты $C_0, C_1, A_{water}, A_{lipid}$ получены путем минимизации разницы между моделью аппроксимации (формула 4) и экспериментальными спектрами методом наименьших квадратов.

По результатам экспериментов сделан вывод о том, что каждый из апробированных методов позволяет измерять кинетику изменения содержания воды при отеке и дает схожую кинетику гидратации (Рисунок 5(А),(Б),(В)).

При гистаминовом отеке наблюдалось увеличение содержания воды в пределах от 17% до 70% в зависимости от метода измерения, которое сопровождалось уменьшением компоненты, связанной с липидами (амплитуды полосы с максимумом в области 930 нм для СДО и амплитуды полосы С-Н колебаний в случае спектроскопии КР). Полученные различия можно объяснить различием в глубине сканирования, поэтому было проведено моделирование распространения света в коже для выбранных методов измерения.

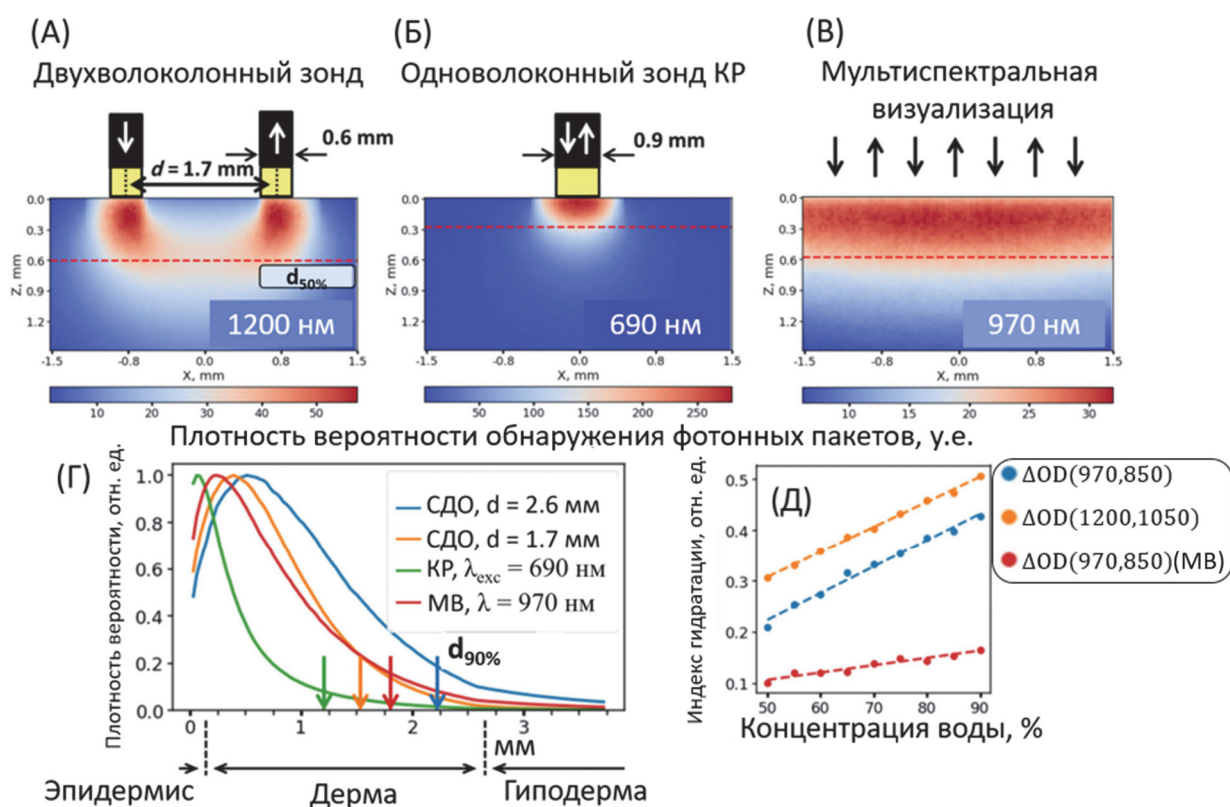


Рисунок 6 — (А-Г) Карта плотности вероятности обнаружения фотонов, испускаемых источником и попадающих на детектор, рассчитанная А) для двухволоконного зонда с диаметром волокна 600 мкм и расстоянием между источником и детектирующим волокном 1.7 мм; длина волны излучения 1200 нм, Б) для одноволоконного зонда с диаметром волокна 900 мкм, длина волны возбуждения 690 нм, и В) для схемы мультиспектральной визуализации (равномерно распределенное излучение), длина волны излучения 970 нм. Горизонтальные пунктирные красные линии соответствуют медианной глубине зондирования, то есть глубине, достигнутой не менее чем 50% фотонов, попавших на детектор. Г) Одномерное распределение плотности фотонов по коже для различных конфигураций расположения источника-детектора в методе СДО. Вертикальные стрелки соответствуют глубине, ограничивающей 90% фотонов, достигающих детектора. Д) Зависимости показателей содержания воды $\Delta OD(970,850)$ и $\Delta OD(1200,1050)$ для двухволоконных зондов с расстоянием между волокнами 2.6 и 1.7 мм и для мультиспектральной детектирующей схемы от содержания воды в дерме, которая задавалась при моделировании.

Проведенное моделирование распространения света в коже методом Монте-Карло показало, что медианная глубина зондирования в методе СДО в конфигурации двухволоконного зонда с расстоянием источник-детектор равным 1.7 мм, составляет около 0.6 мм (Рисунок 6(А)), а для

одноволоконного зонда диаметром 0.9 мм для спектроскопии КР— 0.3 мм (Рисунок 6(Б), длина волны возбуждения 690 нм). Таким образом, каждый из используемых методов позволяет выявить изменение содержания воды в дерме.

Следует отметить, что в случае СДО локальный максимум около 970 нм, связанный с поглощением воды, может быть легко выделен в спектре. В то же время наличие флуоресцентного фона в спектрах КР искажает формы полос О-Н и С-Н колебаний и может значительно снизить точность измеряемых величин.

Как было показано, изменение содержания воды по данным СДО составило более 50%. Из литературы известно, что концентрация воды в дерме составляет около 70%, поэтому полученные изменения не соответствуют физиологическим изменениям концентрации воды в дерме. Данный факт является следствием того, что полученные изменения величины $\Delta OD(970,850)$ могут быть результатом не только изменений концентрации воды, но и структурных изменений кожи при отеке, а именно, увеличения толщины дермы. Такие изменения приводят к изменению оптического пути фотонов, проходящих от источника до детектора. Для проверки данного предположения и исследования чувствительности спектров диффузного отражения к изменениям структуры кожи, т.е. к изменениям толщин ее верхних слоев, были проведены измерения спектров диффузного отражения с пространственным разрешением при различных расстояниях между волокнами источника и детектора.

В **Главе 3** был разработан метод на основе СДО с пространственным разрешением, который позволяет одновременно оценивать содержание воды в дерме, толщину дермы и толщину гиподермы. В рамках данной главы проведено экспериментальное исследование динамики отека, вызванного гистамином, с помощью СДО с пространственным разрешением под контролем УЗИ.

С помощью метода Монте-Карло моделирования [26] распространения света в коже была разработана модель биоткани (Рисунок 7(А)), описывающая оптические свойства кожи и подкожных слоев: гиподермы и мышц. По данным моделирования были рассчитаны спектры диффузного отражения на расстояниях источник-детектор от 0 до 10 мм (Рисунок 7(Г)).

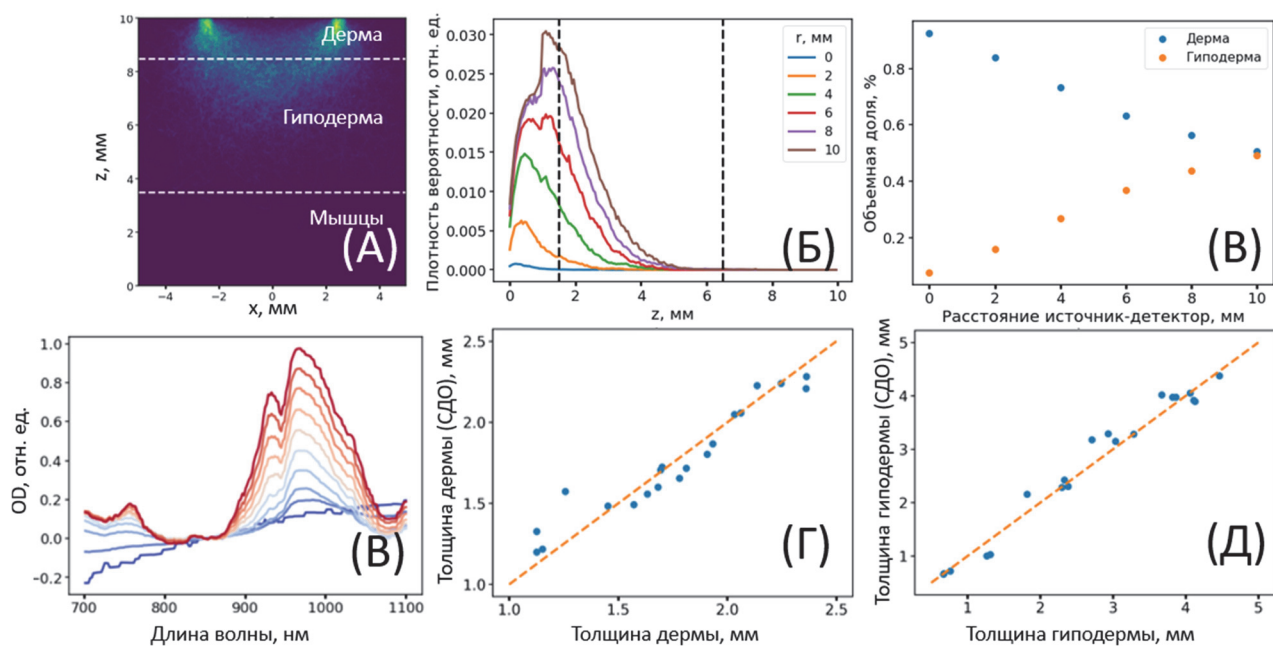


Рисунок 7 — А) Карта плотности вероятности обнаружения фотонов, испускаемых источником и попадающих на детектор, для двухволоконного зонда с диаметром волокна 550 мкм и расстоянием между источником и детектирующим волокном 5 мм. Б) Плотность вероятности обнаружения фотонных пакетов для расстояний между источником и детектором r от 0 до 10 мм с шагом 2 мм. В) Зависимости отношения интеграла плотности вероятности обнаружения фотонов, которые распространяются в дерме (синие точки) и в гиподерме (оранжевые точки) к общему числу фотонных пакетов, распространяющихся в среде, (объемная доля) от расстояния между источником и детектором r . Г) Пример рассчитанных спектров диффузного отражения для расстояний между источником и детектором от 0 до 9 мм. Д) Диаграмма рассеяния толщины дермы, полученная на данных моделирования, на тестовом наборе данных с использованием модели линейной регрессии с L2-регуляризацией, демонстрирующая соответствие между заданными значениями из моделирования и значениями, рассчитанными с помощью линейной регрессии. Е) Диаграмма рассеяния толщины гиподермы, полученная на данных моделирования, на тестовом наборе данных с использованием модели линейной регрессии с L2-регуляризацией, показывающая соотношение между заданными значениями из моделирования и значениями, рассчитанными с помощью линейной регрессии.

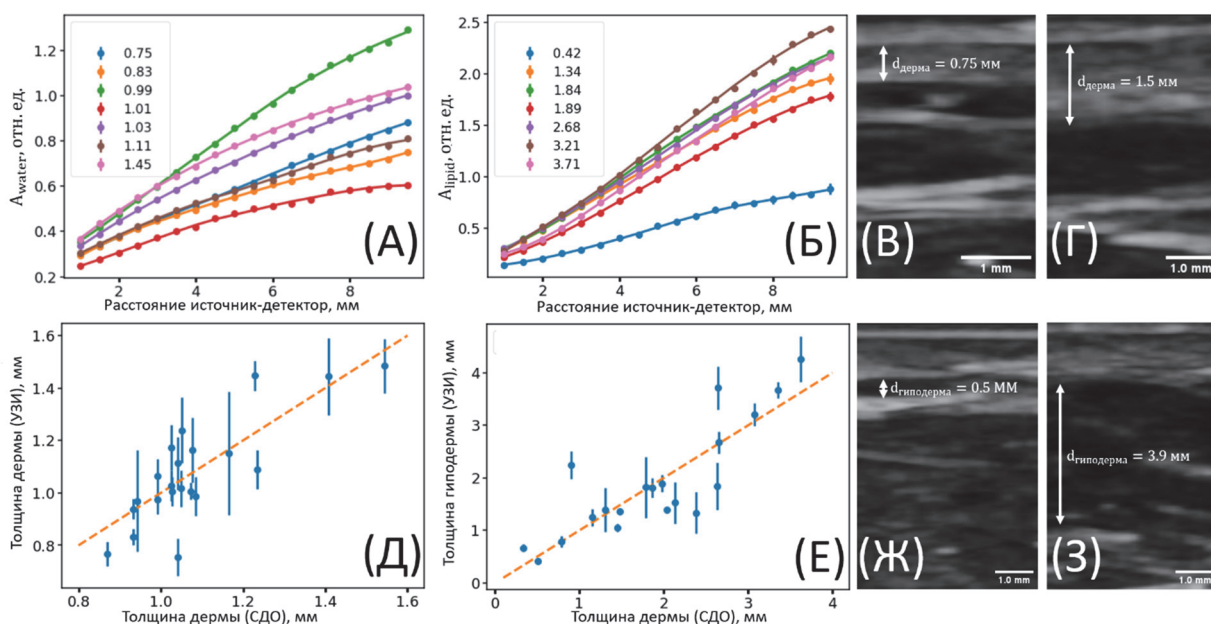


Рисунок 8 — А) Зависимости амплитуды полосы поглощения воды A_{water} от расстояния между источником и детектором r , полученные из аппроксимации спектров диффузного отражения при различной толщине дермы у добровольцев. Б) Зависимости амплитуды полосы поглощения липидов A_{lipid} от расстояния между источником и детектором, полученные из аппроксимации спектров диффузного отражения для различных значений толщины подкожно-жирового слоя у добровольцев. В, Г) УЗИ-изображения, соответствующие минимальной и максимальной толщине дермы, обнаруженной у испытуемых. Д) Зависимость толщины дермы, измеренной с помощью УЗИ, от толщины, рассчитанной с использованием модели линейной регрессии, которая использовала зависимости амплитуд полос поглощения воды и липидов A_{water} и A_{lipid} от расстояния между волокнами. Е) Зависимость толщины гиподермы, измеренной с помощью УЗИ, от толщины, рассчитанной по амплитуде полосы поглощения липидов, полученной из спектров, измеренных на расстоянии между волокнами, равном 10 мм. Ж, З) УЗИ-изображения, соответствующие минимальной и максимальной толщине гиподермы, обнаруженной у испытуемых.

Было показано, что если использовать фиксированное расстояние между источником и детектором, то минимальная относительная погрешность определения концентрации воды, равная 9.3%, достигается при расстоянии между источником и детектором в 1 мм, при этом основная часть фотонных пакетов, регистрируемых на данном расстоянии, локализуется в дерме (Рисунок 7(Б,В)). Наименьшая погрешность определения толщины гиподермы была достигнута на расстоянии 10 мм и составила 13.4%, при этом расчеты показывают, что сигнал регистрируется, в основном, из гиподермы.

Использование пространственного разрешения, т.е. спектров, измеренных на разных расстояниях между источником и детектором, позволяет снизить относительную ошибку определения толщины дермы до 5% и толщины гиподермы до 6.3% (Рисунок 7(Д,Е)).

Данные модели были проверены в эксперименте *in vivo*, где в качестве референсного метода использовалось УЗИ. Коэффициент корреляции Пирсона между толщиной дермы, измеренной с помощью УЗИ аппарата Vivid E95 (GE Healthcare, United States, максимальная частота регистрации 12 МГц, пространственное разрешение 0.125 мм), и амплитудой полосы поглощения воды, полученной из данных СДО, составил 0.89. Относительная ошибка для определения толщины дермы составила 8.3%, а для толщины гиподермы — 23.4% (Рисунок 8). Таким образом, разработанный метод позволяет проводить количественную неинвазивную оценку молекулярных (содержание воды и липидов) и структурных (толщина дермы и гиподермы) параметров кожи.

Исследование применимости разработанного метода для диагностики отечного синдрома, а также оценки содержания воды при дегидратации в ходе различных физиологических воздействий, подробно рассмотрено в Главе 4.

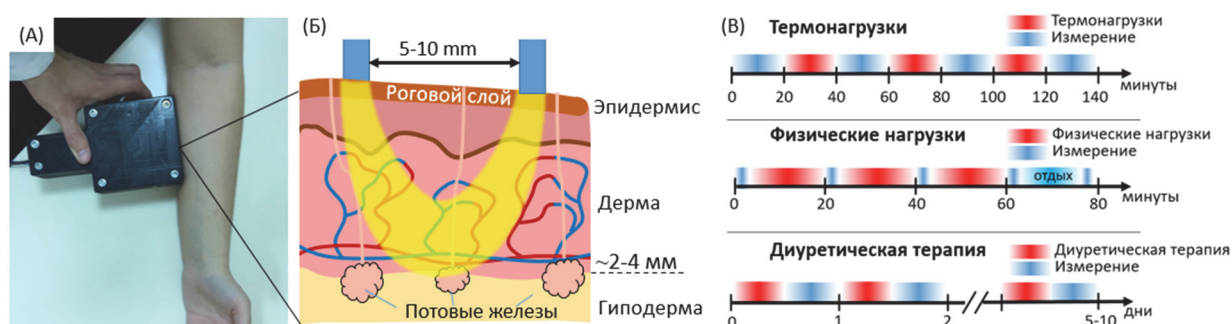


Рисунок 9 — А) Демонстрация измерения спектров диффузного отражения от кожи руки с использованием разработанного зонда в условиях тепловых и физических нагрузок. Б) Схема кожи с указанием предполагаемой глубины сканирования методом СДО. В) Временные диаграммы экспериментальных протоколов для тепловых нагрузок, физических нагрузок и диуретической терапии.

В Главе 4 диссертации рассматриваются изменения в спектрах диффузного отражения кожи при физических и тепловых нагрузках, а также на пациентах с отечным синдромом, принимающих диуретическую терапию. Протоколы каждого воздействия представлены на рисунке 9(В).

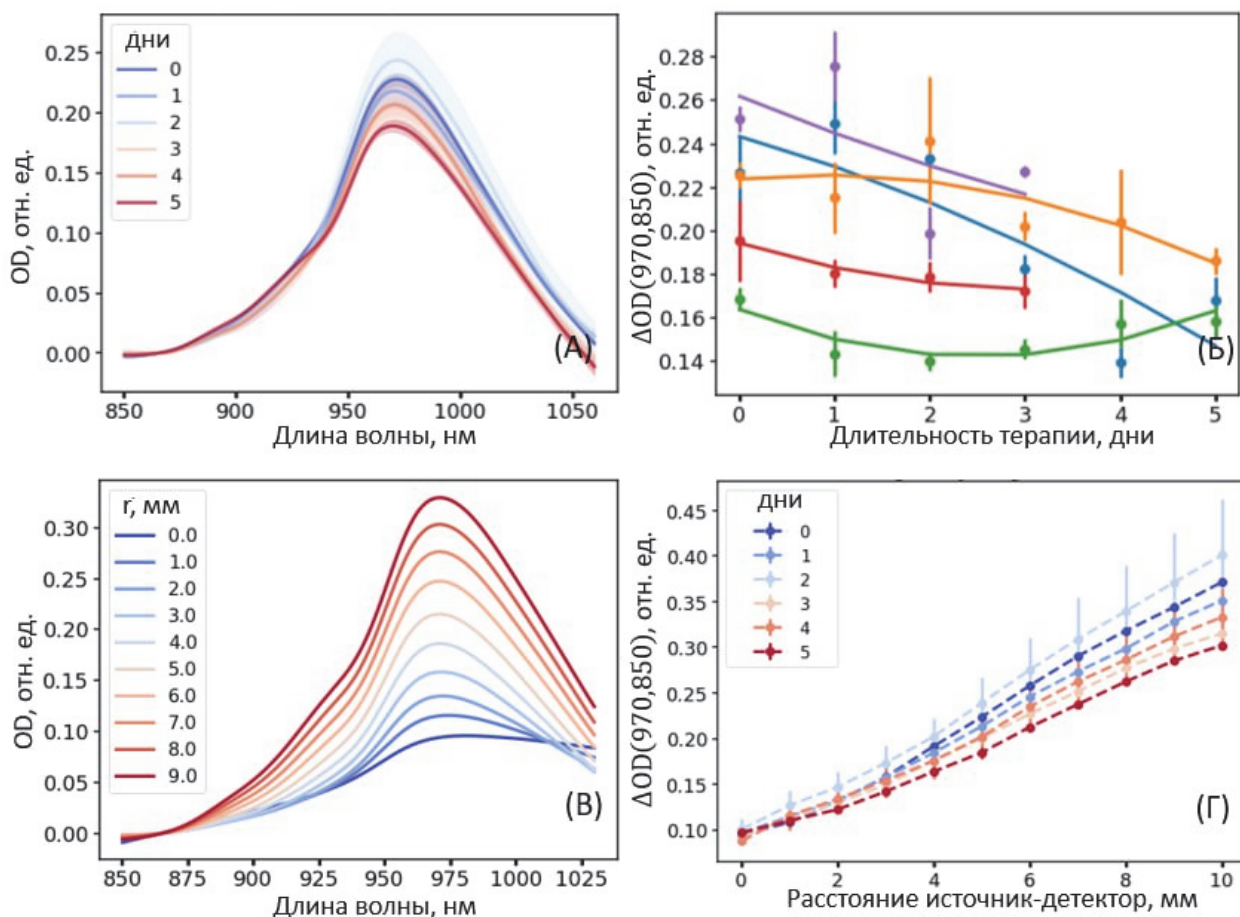


Рисунок 10 — А) Спектры диффузного отражения кожи пациента с наличием отечного синдрома, проходящего диуретическую терапию, которые измерялись ежедневно методом СДО с расстоянием источник-детектор равным 5 мм. Б) Зависимость амплитуды полосы поглощения воды (индекс гидратации), вычисленной по формуле (3) из измеренных спектров диффузного отражения, от продолжительности диуретической терапии для каждого пациента. Разные цвета соответствуют разным пациентам. В) Репрезентативные спектры эффективной оптической плотности, полученные из спектров диффузного отражения, измеренных при расстояниях от 0 до 10 мм между источником и детектором. Г) Зависимость индекса гидратации от расстояния между волокнами, которая измерялась ежедневно для кожи пациентов с отечным синдромом. Пунктирная линия показывает интерполяцию точек с помощью полиномиальной функции.

Изменения в спектрах диффузного отражения при физиологических воздействиях на организм наблюдаются при расстоянии между источником и детектором более 5 мм, что соответствует распространению света в гиподерме, где расположены потовые железы (Рисунок 7(Б),9(Б)). Для обоих типов нагрузок характерная величина изменения массы тела составила 1%, а изменение амплитуды полосы поглощения воды — 10%. Согласно литературным данным, общая масса кожи составляет ~15% от общей массы человека, и при дегидратации кожи на 10% ожидаемое изменение общего уровня воды в организме составляет около 1%, что согласуется с полученными результатами.

В главе 3 было установлено, что амплитуда полосы поглощения липидов с максимумом в области 930 нм коррелирует с толщиной дермы: чем меньше амплитуда полосы поглощения липидов в спектрах эффективной оптической плотности, тем больше толщина дермы. При тепловых воздействиях амплитуда полосы поглощения липидов изменялась слабо, увеличиваясь менее чем на 5%, что указывает на незначительное изменение толщины дермы. Таким образом, относительные изменения амплитуды полосы поглощения воды, определяемые методом СДО, свидетельствуют об уровне общей гидратации организма человека. Отметим, что при тепловых нагрузках восстановление гидратации не наблюдалось в течение всего эксперимента длительностью 140 минут, в отличие от физических нагрузок, при которых восстановление гидратации происходило после 40 минут физических нагрузок. Различия в кинетике дегидратации при этих воздействиях связаны с различными механизмами потоотделения. При диуретической терапии отмечалось уменьшение амплитуды полосы поглощения воды на 30% (Рисунок 9), что связано не только с уменьшением концентрации воды в дерме, но и с уменьшением толщины дермы при уменьшении отека.

Также в главе 4 была исследована задача по оценке состава тела человека, т.е. определения общего уровня жировой и безжировой массы с помощью спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением. В качестве референсного метода использовался мультиспектральный биоимпедансный анализ тела, который проводился с помощью прибора In Body 770 (США), измеряющего импеданс тканей на различных частотах переменного электрического тока для оценки состава тела. Различные типы биотканей, такие как подкожный жир и мышцы, обладают разной способностью проводить электрический ток, что позволяет оценивать их состав. Измерение проводилось на выборке из 292 добровольцев в широком диапазоне изменения индекса массы тела (ИМТ), включая пациентов с ожирением (27 пациентов с ИМТ > 30 кг/м²).

Основной задачей являлось определение параметров состава тела (жировая масса, безжировая масса тела), которые были измерены с помощью биоимпедансного анализа, с использованием только данных СДО. Данная задача была решена с помощью модели линейной регрессии.

Модель использовала в качестве входных параметров амплитуды полос поглощения липидов $\Delta OD(930,850)$ и воды $\Delta OD(970,850)$ из спектров диффузного отражения, измеренных для расстояний источник-детектор 5 и 10 мм. По данным СДО модель определяет значения содержания жира и безжировой массы тела, которые были измерены с помощью биоимпедансного анализа.

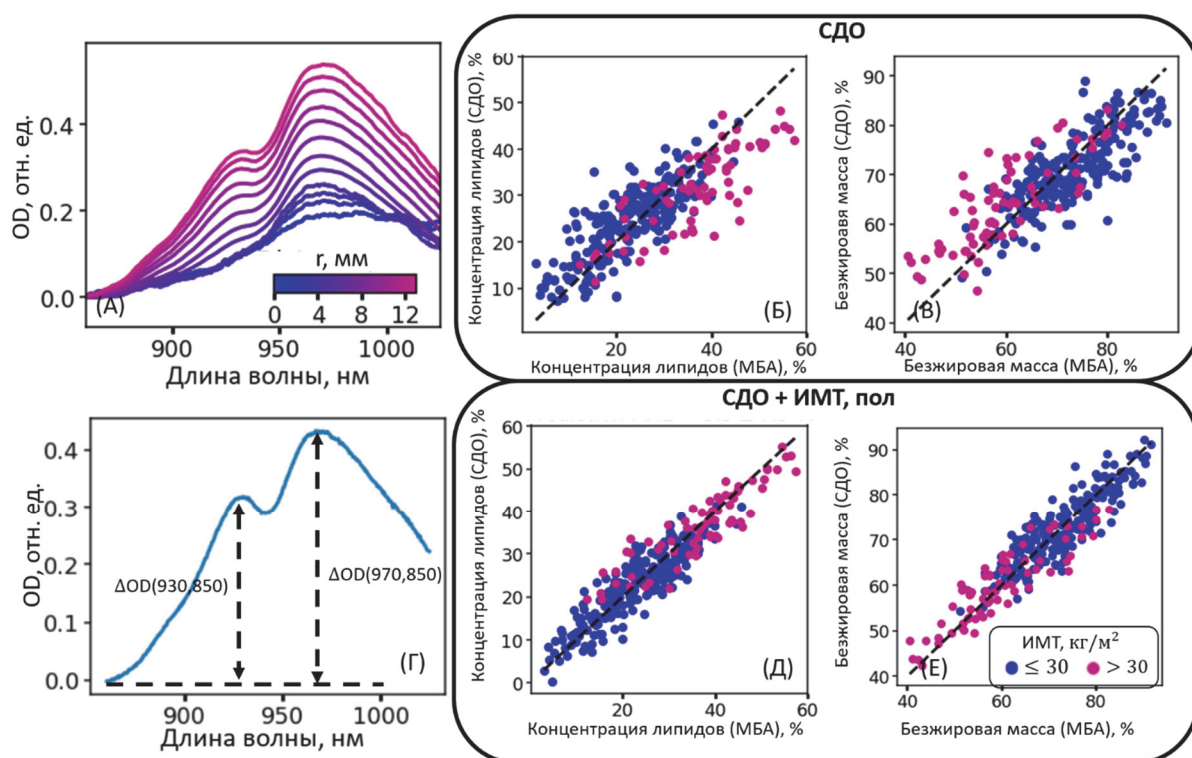


Рисунок 11 — А) Репрезентативные спектры эффективной оптической плотности, полученные из спектров диффузного отражения, измеренных при расстояниях от 0 до 14 мм между источником и детектором. Б, Г) Зависимости полученных по данным спектроскопии диффузного отражения содержания жира Б и безжировой массы В от значений, полученных с помощью мультиспектрального биоимпедансного анализа (МБА). Г) Схема расчета величин $\Delta OD(930,850)$ и $\Delta OD(970,850)$, определяющих вклад липидов и воды в измеряемые спектры диффузного отражения. Д, Е) Зависимости полученных по данным спектроскопии диффузного отражения и метаданным (возраст, пол, ИМТ) содержания жира (Д) и безжировой массы (Е) от значений, полученных с помощью мультиспектрального биоимпедансного анализа.

В результате 7-кратной кросс-валидации было установлено, что средние абсолютные ошибки в определении содержания жира и безжировой массы для этой модели составили соответственно 5.6% и 5.3% при коэффициенте корреляции Пирсона $R_{\text{Pearson}} = 0.76$. Однако наблюдалась большая ошибка определения для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м².

На следующем этапе был проведен анализ спектров диффузного отражения, измеренные на различных расстояниях между источником и детектором. Были оценены эффективные оптические плотности на длинах волн 890, 930, 970, 1015 и 1050 нм, на расстояниях от 2 до 14 мм с шагом 2 мм. Таким образом всего было использовано 35 параметров, извлеченных из данных СДО. В связи с высокой взаимной корреляцией признаков в модели была применена регуляризация, объединяющая L1 и L2 регуляризации. Построенная таким образом модель обеспечила определение содержания липидов с ошибкой определения 4.7% и коэффициентом корреляции Пирсона $R_{\text{Pearson}} = 0.83$, а безжировой массы – с ошибкой 4.5% и $R_{\text{Pearson}} = 0.84$.

В финальной версии модели в качестве входных параметров были использованы физиологические параметры (возраст, пол и ИМТ), а также данные СДО при расстояниях между волокнами источника и детектора 4, 10 и 14 мм. Это позволило существенно повысить точность определения целевых параметров: средняя абсолютная ошибка снизилась до 3.5% для содержания жира и до 3.3% для определения безжировой массы при коэффициенте корреляции $R_{\text{Pearson}} = 0.93$. Оценка ошибки определения состава тела для финальной модели, полученные в ходе кросс-валидации, представлены на рисунках 11(Б,В,Д,Е).

Независимые исследования показали, что при определении содержания жира метод биоимпедансного анализа имеет коэффициент корреляции $R_{\text{Pearson}} = 0.93$ с методом рентгеновской денситометрии, который считается золотым стандартом в медицине для определения жировой массы тела. Это означает, что точность метода СДО близка к теоретическому максимуму и ограничена лишь погрешностью самого биоимпедансного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы был разработан метод, основанный на СДО с пространственным разрешением, который позволяет определить содержание воды и липидов в коже, а также измерить толщины верхних слоёв кожи — дермы и гиподермы. По экспериментальным данным СДО и результатам моделирования распространения света в коже методом Монте-Карло были разработаны модели для определения концентрации воды в дерме и толщин

дермы и гиподермы. По результатам экспериментов был опубликован патент “Способ неинвазивного определения содержания воды в коже”.

В диссертационной работе были получены следующие основные результаты:

- Было проведено сравнение алгоритмов определения содержания воды в коже по данным спектроскопии диффузного отражения на основе открытой базы данных спектров диффузного отражения кожи человека и численно смоделированных спектров диффузного отражения однородной модели кожи. Было обнаружено, что оценки концентрации воды, для которых используются интенсивные полосы поглощения воды на длинах волн 1450 и 1920 нм, слабо коррелируют с оценкой содержания воды, сделанной по локальному максимуму поглощения на длине волны 970 нм, что связано с различной глубиной проникновения света на указанных длинах волн и, тем самым, влиянием толщины дермы на отраженный сигнал.
- Установлено, что количественная оценка содержания воды по линии поглощения на длине волны 970 нм подвержена влиянию изменений концентрации оксигемоглобина из-за наложения спектров поглощения оксигемоглобина и воды в диапазоне 800–1000 нм. Несмотря на это, локальный максимум поглощения воды на длине волны 970 нм может быть использован для определения содержания воды в глубоких слоях кожи, что экспериментально подтверждено на фантомах кожи человека.
- Был проведен сравнительный анализ оптических методов для клинической оценки отека кожи с помощью спектроскопии КР, СДО и мультиспектральной визуализации. В процессе развития отека, индуцированного гистамином, наблюдалось увеличение содержания воды в пределах от 17% до 70% в зависимости от метода измерения. Это сопровождалось уменьшением компоненты, связанной с липидами, в случае СДО и интенсивности полосы С-Н колебаний в случае КР спектроскопии. Также рассматривалась другая модель отека, основанная на венозной окклюзии. Показано, что спектроскопия КР позволяет наблюдать увеличение отношения О-Н/С-Н при венозной окклюзии. Амплитуда такого изменения примерно вдвое меньше, чем при гистаминовом отеке, и изменения происходят в основном за счет уменьшения амплитуды полосы С-Н колебаний. При измерениях с помощью спектроскопии КР были выявлены артефакты, которые могут затруднить наблюдение реальной картины динамики гидратации. Один из них связан с неоднородностью тканей, например, наличием крупных сосудов в зоне измерения. Еще одной особенностью, усложняющей

количественную оценку содержания воды с помощью спектроскопии КР, является изменчивость флуоресцентного фона из-за присутствия флуорофоров на поверхности кожи. Было установлено, что полученные из данных СДО изменения эффективной оптической плотности являются результатом изменения не только концентрации воды, но и морфологического изменения кожи при отеке, а именно, увеличения толщины дермы.

- С помощью метода СДО с пространственным разрешением исследована возможность определения физиологических параметров кожи *in vivo* на модели кожного отека и на нормальной коже. Интересующие параметры включали (1) концентрацию воды в дерме, (2) толщину дермы и (3) толщину гиподермы. Разработанный метод позволил получить коэффициент корреляции Пирсона 0.89 между толщиной дермы, измеренной с помощью УЗИ, и амплитудой поглощения воды, полученной с помощью СДО при отеке кожи. Была построена модель линейной регрессии для определения толщины дермы и гиподермы нормальной кожи *in vivo* с использованием данных СДО с пространственным разрешением при относительной ошибке 8.3% и 23.4% соответственно.
- Экспериментально было установлено, что при дегидратации в ходе термонагрузок в 80 °C потеря 1% массы тела соответствует снижению увлажненности кожи на 10%.
- Была разработана модель, которая по данным СДО с пространственным разрешением, при использовании мультиспектрального биоимпедансного анализа в качестве референсного метода, определяет содержание жировой и безжировой массы со средней ошибкой 3.5% и 3.3% соответственно.
- Была определена оптимальная оптическая конфигурация источник-детектор: количество источников, количество детекторов, расстояния между источниками и детекторами для портативного устройства по определению содержания воды и липидов в коже.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова:

- A1. Якимов Б.П., **Давыдов Д.А.**, Фадеев В.В., Будылин Г.С., Ширшин Е.А. *Сравнительный анализ методов количественного определения содержания воды в коже по данным спектроскопии диффузного отражения* // Квантовая электроника, 2020, Т. 50, № 1, С. 41–46. Импакт-фактор 1,041 (РИНЦ). EDN: YHAJ CZ. Общий объем статьи = 0,625 п.л., личный вклад = 0,5 п.л.
- Переводная версия: Yakimov B.P., **Davydov D.A.**, Fadeev V.V., Budylin G.S., Shirshin E.A. *Comparative analysis of the methods for quantitative determination of water content in skin from diffuse reflectance spectroscopy data* // Quantum Electronics, 2020, Vol. 50, No. 1, P. 41–46. Импакт-фактор 1,194 (JIF). EDN: YSYLSE. Общий объем статьи = 0,625 п.л., личный вклад = 0,5 п.л.
- A2. Budylin G.S., **Davydov D.A.**, Zlobina N.V., Baev A.V., Artyushenko V.G., Yakimov B.P., Shirshin E.A. *In vivo sensing of cutaneous edema: A comparative study of diffuse reflectance, Raman spectroscopy and multispectral imaging* // Journal of Biophotonics, 2022, Vol. 15, No. 1, P. e202100268. Импакт-фактор 3,39 (JIF). EDN: BNTPIX. Общий объем статьи = 1,563 п.л., личный вклад = 1,4 п.л.
- A3. **Davydov D.A.**, Budylin G.S., Baev A.V., Vaypan D.V., Seredenina E.M., Matskeplishvili S.T., Evlashin S.A., Kamalov A.A., Shirshin E.A. *Monitoring the skin structure during edema in vivo with spatially resolved diffuse reflectance spectroscopy* // Journal of Biomedical Optics, 2023, Vol. 28, No. 5, P. 057002. Импакт-фактор 3,0 (JIF). EDN: OUXDUB. Общий объем статьи = 0,625 п.л., личный вклад = 0,5 п.л.
- A4. Shirshin E., Yakimov B., **Davydov D.**, Baev A., Budylin G., Fadeev N., Kopytina D., Urusova L., Pachuashvili N., Vasyukova O., Mokrysheva N. *Body composition analysis via spatially resolved NIR spectroscopy with multifrequency bioimpedance precision* // Analytical Methods, 2024, Vol. 16, No. 2, P. 175–178. Импакт-фактор 2,7 (JIF). EDN: RBYQBI. Общий объем статьи = 0,375 п.л., личный вклад = 0,3 п.л.¹

¹ Была исправлена опечатка: добавлен пропущенный соавтор Daria Kopytina.

- A5. **Davydov D.A.**, Budylin G.S., Baev A.V., Vaipan D.V., Seredenina E.M., Kamalov A.A., Shirshin E.A. *Skin dehydration monitoring with optical spectroscopy allows assessment of water content in the organism: Thermal and physical loads, diuretic therapy* // Journal of Biophotonics, 2025, Vol. 18, No. 6, P. e202300509. Импакт-фактор 3,39 (JIF). EDN: DWRUYQ. Общий объем статьи = 1,0 п.л., личный вклад = 0,8 п.л.

Список цитируемой литературы

1. Тучин В.В. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т. 1. Ай Пи Ар Медиа, 2021.
2. Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V. V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review // J Innov Opt Health Sci. World Scientific Publishing Co., 2011. Vol. 04, № 01. P. 9–38.
3. Smith J.T. et al. Deep learning in macroscopic diffuse optical imaging // J Biomed Opt. 2022. Vol. 27, № 2. P. 20901.
4. Baker L.B. et al. Normative data for regional sweat sodium concentration and whole-body sweating rate in athletes // J Sports Sci. Routledge, 2016. Vol. 34, № 4. P. 358–368.
5. Gurjarpadhye A.A. et al. Effect of localized mechanical indentation on skin water content evaluated using OCT // Journal of Biomedical Imaging. Hindawi Limited London, UK, United Kingdom, 2011. Vol. 2011. P. 1–8.
6. Stamatas G.N., Southall M., Kollias N. In vivo monitoring of cutaneous edema using spectral imaging in the visible and near infrared // Journal of Investigative Dermatology. Elsevier, 2006. Vol. 126, № 8. P. 1753–1760.
7. Smith A.G. et al. Objective determination of peripheral edema in heart failure patients using short-wave infrared molecular chemical imaging // J Biomed Opt. SPIE, 2021. Vol. 26, № 10. P. 105002.
8. Perkov S.A., Gorin D.A., Esenaliev R.O. Optoacoustic monitoring of water content in tissue phantoms and human skin // J Biophotonics. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Vol. 14, № 3. P. e202000363.
9. Warren R. V et al. Diffuse optical spectroscopic method for tissue and body composition assessment // J Biomed Opt. 2022. Vol. 27, № 6. P. 065002.
10. Perekatova V. et al. VIS-NIR diffuse reflectance spectroscopy system with self-calibrating fiber-optic probe: study of perturbation resistance // Diagnostics. MDPI, 2023. Vol. 13, № 3. P. 457.

11. Turchin I. et al. Multimodal Optical Monitoring of Auto-and Allografts of Skin on a Burn Wound // *Biomedicines*. MDPI, 2023. Vol. 11, № 2. P. 351.
12. Choe C., Lademann J., Darvin M.E. Depth profiles of hydrogen bound water molecule types and their relation to lipid and protein interaction in the human stratum corneum: In vivo // *Analyst*. Royal Society of Chemistry, 2016. Vol. 141, № 22. P. 6329–6337.
13. Choe C. et al. A modification for the calculation of water depth profiles in oil-treated skin by in vivo confocal Raman microscopy // *J Biophotonics*. Wiley Online Library, 2020. Vol. 13, № 1. P. e201960106.
14. Sdobnov A.Y. et al. Hydrogen bound water profiles in the skin influenced by optical clearing molecular agents—Quantitative analysis using confocal Raman microscopy // *J Biophotonics*. Wiley Online Library, 2019. Vol. 12, № 5. P. e201800283.
15. Anderson R.R. et al. In vivo determination of dermal water content in chronological skin aging by confocal Raman spectroscopy // *J Biomed Opt.* 2015/11/30 / ed. Sumner A.E. Moscow, Russia: John Wiley & Sons, Ltd, 2019. Vol. 10, № 1. P. 1–9.
16. Smolyanskaya O.A. et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids // *Prog Quantum Electron.* 2018. Vol. 62. P. 1–77.
17. Hull E.L., Foster T.H. Noninvasive near-infrared hemoglobin spectroscopy for in vivo monitoring of tumor oxygenation and response to oxygen modifiers // *Proc.SPIE*. 1997. Vol. 2979. P. 355–364.
18. Wada H. et al. Water and lipid content of breast tissue measured by six-wavelength time-domain diffuse optical spectroscopy // *J Biomed Opt.* SPIE, 2022. Vol. 27, № 10. P. 105002.
19. Chen Y.-W., Tseng S.-H. Efficient construction of robust artificial neural networks for accurate determination of superficial sample optical properties // *Biomed Opt Express*. Optica Publishing Group, 2015. Vol. 6, № 3. P. 747–760.
20. Tsui S.-Y. et al. Modelling spatially-resolved diffuse reflectance spectra of a multi-layered skin model by artificial neural networks trained with Monte Carlo simulations // *Biomed Opt Express*. Optica Publishing Group, 2018. Vol. 9, № 4. P. 1531–1544.
21. Ivančič M. et al. Efficient estimation of subdiffusive optical parameters in real time from spatially resolved reflectance by artificial neural networks // *Opt Lett*. Optica Publishing Group, 2018. Vol. 43, № 12. P. 2901–2904.

22. Geldof F. et al. Layer thickness prediction and tissue classification in two-layered tissue structures using diffuse reflectance spectroscopy // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 1698.
23. Rudraiah P.S., Duadi H., Fixler D. Bottom layer absorption coefficients extraction from two-layer phantoms based on crossover point in diffuse reflectance // *J Biomed Opt. SPIE*, 2021. Vol. 26, № 11. P. 117001.
24. Rudraiah P.S., Duadi H., Fixler D. Extraction of optical properties from a turbid medium using fiber probe for spectral and spatial diffuse reflectance measurement // *OSA Contin. Optica Publishing Group*, 2021. Vol. 4, № 2. P. 762–773.
25. Cooksey C.C., Tsai B.K., Allen D.W. A collection and statistical analysis of skin reflectance signatures for inherent variability over the 250 nm to 2500 nm spectral range // *Active and Passive Signatures V*. 2014. Vol. 9082. P. 908206.
26. Alerstam E. et al. Next-generation acceleration and code optimization for light transport in turbid media using GPUs // *Biomed Opt Express. Optica Publishing Group*, 2010. Vol. 1, № 2. P. 658–675.
27. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review // *Phys Med Biol. IOP Publishing*, 2013. Vol. 58, № 11. P. R37.
28. Davydov D., Kurnikov A., Subochev P., Budylin G., Fadeev N., Filippov F., Mokrysheva N., Urusova L., Razansky D., Shirshin E. Water, Collagen, and Lipid Content in the Human Skin and Muscles Assessed with Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy and Multi-Spectral Optoacoustic Tomography// *Adv. Sci*. 2025 P. e05619
29. Téllez-Soto C.A. et al. In vivo determination of dermal water content in chronological skin aging by confocal Raman spectroscopy // *Vib Spectrosc*. 2021. Vol. 112. P. 103196.
30. Cooksey C.C., Tsai B.K., Allen D.W. A collection and statistical analysis of skin reflectance signatures for inherent variability over the 250 nm to 2500 nm spectral range // *Proc. SPIE*. 2014. Vol. 9082. P. 908206.