

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Денисенко Георгий Михайлович

**Неинвазивное определение концентрации гемоглобина в крови
методами оптической спектроскопии и визуализации**

Специальность 1.3.21. Медицинская физика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель – **Ширшин Евгений Александрович**
доктор физико-математических наук

Официальные оппоненты – **Пантелеев Михаил Александрович**
доктор физико-математических наук, профессор,
член-корреспондент РАН, Федеральное
государственное бюджетное учреждение науки
Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии РАН, директор

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

Кириллин Михаил Юрьевич
кандидат физико-математических наук, Институт
прикладной физики имени А.В. Гапонова-Грехова
РАН, отдел радиофизических методов в медицине,
старший научный сотрудник.

Защита диссертации состоится «17» сентября 2026 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.011.9 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: РФ, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1. стр. 2, Физический факультет МГУ, аудитория 5-19.

Е-mail: osminkinala@my.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский проспект, д.27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3980>

Автореферат разослан « » 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук

Л.А. Осминкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Методы оптической спектроскопии и визуализации активно применяются в биомедицине как инструменты для неинвазивной оценки физиологических параметров. Они основаны на процессах поглощения, отражения, рассеяния и переизлучения света и позволяют получать информацию о концентрации хромофоров и структурной организации тканей в динамике. Одним из актуальных направлений оптической диагностики является неинвазивное выявление анемии – патологического состояния, характеризующегося снижением концентрации общего гемоглобина в крови (Hgb) [1]. Актуальность данной задачи обусловлена высокой клинической значимостью и глобальной распространённостью анемии, которая, по данным Всемирной организации здравоохранения, затрагивает более 1.6 млрд человек во всём мире, достигая распространённости до 40 % среди беременных женщин и детей, и остаётся клинически значимой в группах пожилых людей и спортсменов [2]. Уровень Hgb во многом определяет тактику лечения пациента, включая показания к трансфузионной терапии, выбор методов коррекции анемии и регулирование физической нагрузки с целью профилактики тканевой гипоксии. В настоящее время определение Hgb преимущественно основано на инвазивных лабораторных методах, требующих забора крови и последующего анализа. В связи с этим особый интерес представляют неинвазивные оптические подходы, позволяющие оценивать Hgb *in vivo* и потенциально обеспечивающие многократный или непрерывный мониторинг.

Гемоглобин (Hb) является основным хромофором крови и в значительной мере определяет оптический отклик тканей в видимой и ближнем инфракрасном (БИК) областях спектра. Его две формы, оксигемоглобин (HbO₂) и дезоксигемоглобин (HbR), обладают выраженными спектральными характеристиками. В видимой области спектра обе формы имеют полосу поглощения в районе 415 нм (полоса Core), где коэффициент экстинкции достигает значений порядка 150–200 см⁻¹·мМ⁻¹. Дополнительно в спектрах наблюдаются характерные Q-полосы: для HbO₂ максимумы располагаются около 542 и 577 нм (коэффициент экстинкции порядка 13 см⁻¹·мМ⁻¹), для HbR около 560 нм (коэффициент экстинкции порядка 10 см⁻¹·мМ⁻¹). Особое значение имеет изобестическая точка в области около 805 нм, где коэффициенты экстинкции HbO₂ и HbR практически совпадают (0.3 см⁻¹·мМ⁻¹). На этой длине волны поглощение не зависит от оксигенации и пропорционально только концентрации Hgb. В диапазоне 760–940 нм коэффициенты

поглощения на порядок ниже, чем в видимой области, а полосы поглощения имеют существенно большую ширину [3].

Контраст между сильным поглощением гемоглобина в видимом диапазоне и сравнительно слабым в БИК диапазоне делает возможным использование различных оптических подходов к определению Hgb in vivo, включая фотоплетизмографию (ФПГ) [4], спектроскопию диффузного отражения (СДО) [5], визуализацию в видимом спектральном диапазоне [6], визуализацию в БИК-диапазоне в геометрии на пропускание [7], а также более специализированные методы, например, оптоакустическую спектроскопию [8]. Вместе с тем количественная оценка Hgb in vivo остаётся методологически сложной задачей. Это связано с тем, что регистрируемый оптический отклик определяется не только концентрацией гемоглобина, но и оптической неоднородностью кожи. Морфология тканей, степень васкуляризации, содержание меланина и других хромофоров изменяются с глубиной и существенно различаются у разных испытуемых, что приводит к вариабельности измеряемых оптических свойств [9]. Поэтому даже при стандартизации условий регистрации для интерпретации детектируемого сигнала необходимы физические модели, описывающие формирование оптического отклика биотканей. Поскольку уравнение переноса излучения в многослойной рассеивающей среде, как правило, не имеет аналитического решения, для описания распространения света используют численные методы, прежде всего метод Монте-Карло [10–11]. Несмотря на заметный прогресс, существующие модели недостаточно учитывают индивидуальные различия в оптических свойствах тканей. Кроме того, влияние физиологических факторов чаще стараются уменьшить на этапе эксперимента, чем количественно описать в модели. В результате точность и воспроизводимость неинвазивного определения Hgb в клинических условиях остаются ограниченными, что делает актуальной разработку новых подходов к его оптической оценке.

Цель и задачи работы

Целью работы является разработка методов неинвазивной количественной оценки общего гемоглобина в крови на основе спектроскопии диффузного отражения и визуализации в видимом и БИК спектральном диапазоне.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

- 1) Сформировать стандартизированный набор данных, включающий цифровые изображения ногтевого ложа и прилежащей кожи, спектры диффузного отражения и референсные значения концентрации общего гемоглобина, и на его основе

разработать систему оптических признаков и прогностическую модель оценки Hgb по данным визуализации в видимом спектральном диапазоне.

- 2) Определить влияние физиологических воздействий, включая венозную окклюзию, локальное охлаждение и локальное давление, на точность оценки Hgb по данным визуализации ногтевого ложа в видимом спектральном диапазоне.
- 3) Оценить возможности снижения погрешности определения Hgb с помощью метода визуализации в видимом спектральном диапазоне с использованием индивидуальных особенностей оптических свойств тканей испытуемого.
- 4) Теоретически и экспериментально оценить диагностическую информативность комбинации спектральных дескрипторов Q-полосы в спектре поглощения гемоглобина, полученных методом СДО, и колориметрических признаков, регистрируемых методом визуализации ногтевых пластин, для задачи выявления анемии.
- 5) Разработать метод неинвазивной оценки концентрации Hgb на основе анализа карт диффузного пропускания тканей и визуализации сосудистых структур, установить с помощью моделирования методом Монте-Карло количественную связь между параметрами оптического контраста сосудов и концентрацией гемоглобина с учётом глубины залегания и радиуса сосудов, а также провести экспериментальную валидацию подхода *in vivo*.

Научная новизна работы

- 1) Сформирован стандартизированный набор данных для оптической оценки концентрации общего гемоглобина, включающий изображения ногтевого ложа в видимом спектральном диапазоне, спектры диффузного отражения кожи предплечья, охватывающие широкий диапазон нормальных и патологических уровней Hgb. На основе данного набора разработаны система оптических признаков и прогностическая модель оценки Hgb по данным визуализации ногтевого ложа в видимом диапазоне.
- 2) Количественно оценено влияние физиологических факторов на систематическую погрешность определения общего гемоглобина по данным визуализации биотканей в видимом диапазоне. Предложена и экспериментально апробирована процедура персонализированной калибровки, основанная на индивидуальной линейной коррекции результатов по 2–3 калибровочным измерениям.
- 3) Разработан бимодальный оптический подход к бинарной классификации анемии при пороговом значении концентрации общего гемоглобина $Hgb = 120$ г/л,

основанный на совместном использовании данных спектроскопии диффузного отражения кожи и визуализации ногтевого ложа в видимом спектральном диапазоне. Показано, что объединение спектральных и колориметрических дескрипторов обеспечивает статистически значимое повышение точности классификации по сравнению с отдельным применением указанных модальностей.

- 4) Предложен и экспериментально верифицирован метод неинвазивной количественной оценки концентрации Hgb по данным БИК-визуализации сосудов ладони в геометрии на пропускание. На основе моделирования переноса излучения методом Монте-Карло разработана параметризованная физическая модель, устанавливающая количественную связь между оптическим контрастом сосудов в БИК диапазоне и концентрацией гемоглобина; выполнена экспериментальная валидация метода *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость

Показана перспективность использования оптического отклика биотканей для решения обратной задачи определения концентрации гемоглобина с учётом поглощения и рассеяния света, а также неоднородного по глубине распределения хромофоров. Разработанные в работе подходы к анализу биологических тканей могут быть использованы для оценки концентрации не только гемоглобина, но и других биологически значимых хромофоров, в том числе билирубина, воды и липидов. Полученные результаты предоставили основу для разработки неинвазивного метода определения концентрации гемоглобина по оптическому отклику тканей, регистрируемому в области кожи предплечья и ногтевых пластин, а также с созданием на основе полученных результатов портативного устройства для мониторинга уровня гемоглобина в крови.

Методология и методы исследования

Для исследований использовался экспериментальный стенд, совмещающий визуализацию в видимом диапазоне и спектроскопию диффузного отражения. В режиме *in vivo* регистрировали изображения ногтевого ложа и прилежащих тканей, а также спектры диффузного отражения кожи предплечья и ногтевого ложа в диапазоне 500–700 нм.

Для оценки возможности определения концентрации Hgb по картам диффузно прошедшей интенсивности использовалась установка ближней инфракрасной визуализации сосудов в геометрии на пропускание ($\lambda = 850$ нм). Для интерпретации физических дескрипторов оптического отклика применялось моделирование переноса

излучения в многослойной среде методом Монте-Карло с учётом вклада HbO_2 , HbR и меланина в геометриях на отражение и пропускание.

Для построения регрессионных и классификационных моделей использовались линейные методы, метод главных компонент, логистическая регрессия и метод случайного леса. Качество классификации пациентов по данным оптического отклика по данным спектроскопии диффузного отражения и визуализации на группы “норма” и “анемия” оценивалось с помощью характеристической кривой чувствительности-специфичности (Receiver operating characteristic, ROC-кривой) и площади под ней (area under curve, ROC-AUC). Обработка данных, разработка и оценка моделей машинного обучения выполнена на языке программирования Python.

Защищаемые положения

- 1) Значения интенсивности диффузно отражённого света от участков ногтевых пластин, зарегистрированные методом визуализации в видимом диапазоне в спектральных полосах 420–480 нм, 520–580 нм и 610–640 нм, позволяют определять концентрацию общего гемоглобина в крови в диапазоне 44–169 г/л со среднеквадратической ошибкой 20 г/л при контролируемых условиях освещения и фиксированной геометрии измерений с использованием модели множественной линейной регрессии. Использование персонализированной линейной калибровки по трём измерениям позволяет компенсировать индивидуальные оптические особенности тканей и снизить среднеквадратическую ошибку определения гемоглобина с 20 г/л до 5 г/л.
- 2) Физиологические воздействия, изменяющие кровенаполнение тканей, вызывают систематические смещения оценки концентрации общего гемоглобина, получаемой методом визуализации в видимом диапазоне: 1.6 г/л на 1 °C при локальном охлаждении в диапазоне 15–33 °C, до 16 г/л при механической компрессии и до 23 г/л при венозной окклюзии.
- 3) Спектроскопия диффузного отражения в диапазоне 500–700 нм участков ногтевых пластин и кожи с использованием приёмо-передающего оптоволоконного зонда с толщиной волокна 0.6 мм, с расстоянием между источником и детектором 2.5 мм, обеспечивает качество бинарной классификации ROC-AUC = 0.84 между группами пациентов с концентрацией общего гемоглобина в крови менее и более 120 г/л.
- 4) Концентрация общего гемоглобина в крови может быть определена по разности интенсивностей света (длина волны 850 ± 20 нм), диффузно прошедшего через ткани без кровеносного сосуда и с сосудом с диаметром в диапазоне от 1 до 3 мм,

залегающем на глубине не более чем 2 мм от поверхности кожи, со среднеквадратической ошибкой 20.1 г/л при изменении гемоглобина в диапазоне 90 – 150 г/л.

Достоверность и обоснованность результатов

Степень достоверности результатов 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, материалы по теме диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

Апробация результатов

Основные научные результаты диссертации изложены в 5 рецензируемых научных изданиях [А1-А5], рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.011.9 по специальности 1.3.21. Медицинская физика по физико-математическим наукам, а также в 3 патентах Российской Федерации [Б1-Б3].

По материалам работы было представлено 5 докладов на международных и российских конференциях: Ломоносовские чтения – 2023, секция «Физика», МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 10–15 апреля 2023 г.; 2nd BRICS Workshop on Biophotonics, Россия, 16–18 мая 2023 г.; 30th International Conference on Advanced Laser Technologies (ALT'23), Самара, Россия, 18–21 сентября 2023 г.; 17th International Conference on Laser Applications in Life Sciences (LALS 2023), Мугла, Турция, 15 октября 2023 г.; XXXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 12–26 апреля 2024 г.

Личный вклад автора

Все теоретические и экспериментальные результаты, представленные в диссертационной работе, получены автором лично либо при его непосредственном участии. Публикации по теме диссертационной работы были написаны при определяющем участии автора.

Объем и структура работы.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка цитированной литературы. Работа содержит 133 страниц, 31 Рисунок, 4 таблицы и 138 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору методов определения Hgb. Рассмотрены клиническая значимость данного показателя и современные подходы к его оценке. Описаны лабораторные методы определения Hgb, обеспечивающие высокую аналитическую точность, но требующие инвазивного забора крови. Изложены физические основы оптических методов неинвазивного определения Hgb: спектральные свойства гемоглобина и конкурирующих хромофоров, анатомические особенности кожи, оптические свойства кожи. Представлено описание распространения излучения в биотканях с помощью уравнения переноса излучения; приведены диффузионное приближение и метод Монте-Карло как инструменты решения прямой и обратной задач с учётом многослойной структуры кожи и вариабельности её оптических параметров. Представлен обзор оптических и спектроскопических методов определения Hgb (СДО, ФПГ, визуализация в видимом спектральном диапазоне, БИК-визуализация в геометрии на пропускание), обсуждены их ограничения и факторы, определяющие точность и воспроизводимость, включая выбор анатомической зоны измерений.

Вторая глава диссертации посвящена разработке и оценке метода определения концентрации гемоглобина в модельных объектах *in vitro* и при измерениях *in vivo* по данным визуализации в видимом диапазоне. При этом в качестве источника излучения выступает широкополосный источник в диапазоне 400 – 750 нм с цветовой температурой 7300 К, а регистрация изображений производится в трёх спектральных каналах 430 – 480 нм (синий канал, B), 500 – 580 нм (зеленый канал, G), 580– 650 нм (красный канал, R).

В рамках первой подзадачи главы оценена возможность выявления преаналитических изменений образцов плазмы крови по данным визуализации в видимом диапазоне. Исследованы три класса образцов: плазма с повышенной концентрацией свободного гемоглобина 0.5–5 г/л (“гемолиз”), плазма с повышенным содержанием липидов > 1.25 г/л (“липемия”) и образцы без превышения указанных показателей (“норма”). Классификацию выполняли по значениям интенсивности света, отражённого от пробирок с плазмой крови. Съёмка проводилась при стандартизированном освещении и фиксированной геометрии регистрации, что обеспечивало воспроизводимость колориметрических признаков. Исследование выполнено на 113 образцах плазмы крови, распределённых на три группы: «гемолиз» (n = 21, свободный Hgb > 0,5 г/л), «липемия» (n = 59, триглицериды > 1,25 г/л) и «норма» (n = 33); референсные концентрации гемоглобина и липидов определялись с использованием спектрофотометрии.

Разработанный подход продемонстрировал высокие показатели качества классификации (чувствительность 90.5 ± 7.5 %, специфичность 84 ± 15 %), что подтвердило воспроизводимость метода в контролируемых условиях и обосновало переход к исследованиям *in vivo*.

Далее была оценена точность определения Hgb *in vivo* по данным визуализации ногтевого ложа и прилежащей кожи в видимом диапазоне. Для построения прогностической модели был сформирован стандартизированный набор данных, включающий 250 добровольцев обоих полов широкого возрастного диапазона, обследованных в приёмном отделении ГКБ № 67 (Москва) (Рисунок 1А, Б). Для каждого участника определяли референсное значение (“Hgb_{истин.}”) лабораторным методом и регистрировали изображения тыльной стороны ладони с захватом ногтевых пластин и прилежащей кожи при контролируемом освещении (Рисунок 1В). Диапазон значений Hgb_{истин.} в выборке составил 44–169 г/л (Рисунок 1Г, Д).

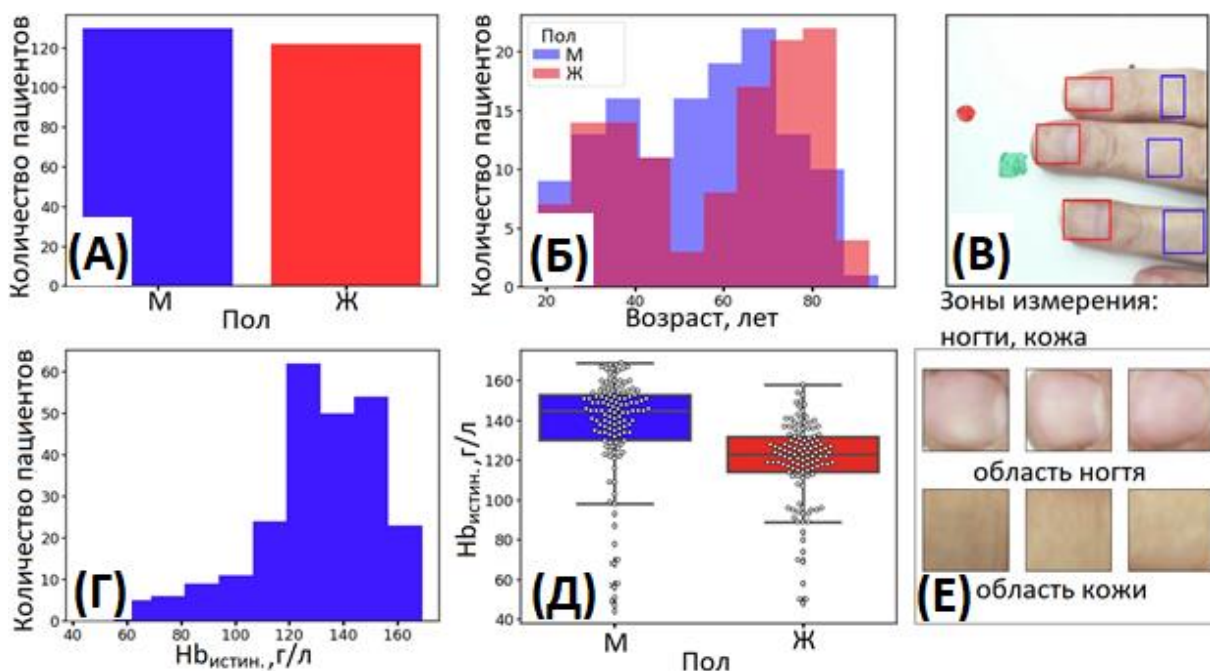


Рисунок 1. (А) Распределение пациентов по полу (128 мужчин, 122 женщины). (Б) Распределения пациентов мужского (М) и женского (Ж) пола по возрасту. (В) Пример изображений тыльной стороны ладони добровольца с выделенными областями ногтевых пластин (красные прямоугольники) и кожи (синие прямоугольники). (Г) Распределение уровня Hgb_{истин.}, определённого сертифицированным инвазивным методом. (Д) Диаграммы распределения уровня гемоглобина у мужчин и женщин. (Е) Результат сегментации изображений, используемых для расчёта признаков и построения модели.

Полученные изображения сегментировались с выделением однородных областей ногтевой пластины и прилежащей кожи (Рисунок 1Е). Для каждого сегмента рассчитывали перцентили (в диапазоне от 5 до 95 %) распределений интенсивности каналов R, G и B с нормировкой на медианные значения серого эталона, что обеспечивало компенсацию вариаций освещения. На основе указанных характеристик формировали

набор колориметрических дескрипторов, использованных в качестве входных признаков при построении прогностической модели концентрации (“Hgb_{прогноз.}”). Модель реализована в виде линейной регрессии с комбинированной L₁- и L₂-регуляризацией [12]. Ввиду смещения распределения Hgb_{истин.} в сторону нормальных значений и недостаточной представленности наблюдений с Hgb_{истин.} < 120 г/л (28 %, Рисунок 1Г) применяли вероятностное балансирование выборки [13]. В результате доля наблюдений с пониженным уровнем Hgb была увеличена до 44%, что обеспечило корректную оценку погрешности метода. На сформированной выборке была построена регрессионная модель, а её точность оценивалась в рамках 7-кратной кросс-валидации с выделением в каждой итерации валидационной и тестовой когорт: валидационная использовалась для построения и настройки модели, тестовая – для независимой проверки.

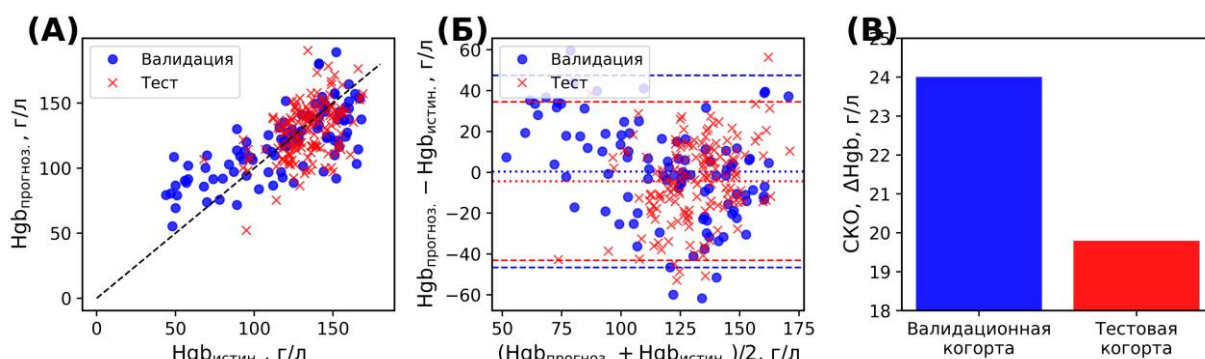


Рисунок 2. Результаты валидации модели по изображениям ногтевых пластинок в видимом диапазоне: (А) график определяемых Hgb_{прогноз.} и истинных значений Hgb_{истин.} для валидационной и тестовой когорт (пунктирная линия соответствует линейной зависимости $y = x$). (Б) диаграмма Бланд–Альтмана, демонстрирующая распределение разностей между прогнозируемыми Hgb_{прогноз.} и истинными значениями Hgb_{истин.} в зависимости от их усредненной суммы. (В) среднеквадратичная ошибка определения Hgb_{прогноз.} на валидационной и тестовой когортах.

По результатам 7-кратной кросс-валидации среднеквадратическая ошибка (СКО) определения концентрации Hgb составила 24 г/л для валидационной и 20 г/л для тестовой когорты (Рисунок 2В). Наибольшие отклонения значений Hgb_{прогноз.}, определяемых моделью, наблюдались в области низких концентраций гемоглобина. Выявленные особенности распределения погрешностей потребовали дополнительной проверки устойчивости метода при физиологических вариациях кровенаполнения тканей, а также оценки возможности снижения ошибки определения Hgb_{прогноз.} до клинически значимого уровня порядка 10 г/л за счёт разработки процедуры персонализированной калибровки [14].

Третья глава диссертации посвящена анализу факторов, ограничивающих точность оптической оценки концентрации Hgb *in vivo*, по данным визуализации ногтевого ложа (Рисунок 3).



Рисунок 3. Схема протокола эксперимента: регистрация изображений ногтевого ложа и близлежащей кожи до и после физиологических воздействий, сегментация областей ногтевого ложа и кожи и расчёт определяемого уровня Hgb базовой регрессионной моделью.

Кровенаполнение является одним из основных факторов, определяющих оптический отклик кожи и ногтевого ложа в видимом диапазоне. В условиях *in vivo* физиологические воздействия вызывают вариации кровенаполнения и, соответственно, систематические смещения оптического сигнала при неизменной концентрации Hgb в крови. Для оценки устойчивости регрессионной модели были реализованы стандартизированные протоколы (локальное охлаждение, механическое надавливание, венозная окклюзия) на группе добровольцев ($n = 4$); воздействие оценивали с помощью модели, описанной в Главе 2.

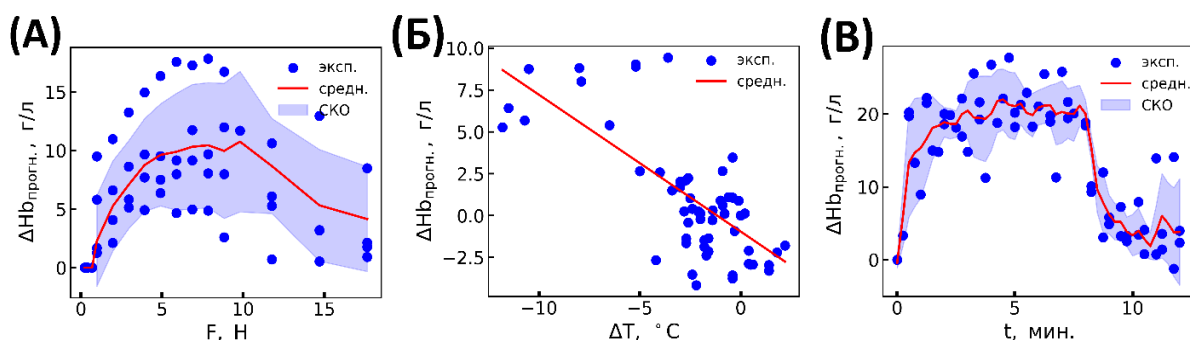


Рисунок 4. Влияние физиологических воздействий на значения $Hb_{\text{прогноз.}}$: (А) Механическая компрессия: зависимость $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ от силы F , Н. (Б) Локальное охлаждение/согревание: зависимость $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ от ΔT , °C. (В) Венозная окклюзия: зависимость $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ от t , мин. Точки – индивидуальные измерения; красная линия – усредненные значения $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ по 4 испытуемым; полупрозрачная область – СКО.

Локальное охлаждение приводило к снижению $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ в среднем на $1.6 \frac{\text{г}}{\text{л}} \frac{1}{^\circ\text{C}}$ (Рисунок 4А). При пошаговом увеличении силы надавливания регистрировалась нелинейная зависимость с амплитудой $\Delta Hb_{\text{прогноз.}}$ до 16 г/л. (Рисунок 4Б). Венозная окклюзия вызывала максимальные смещения определяемого значения уже в первые

минуты и достигала $\Delta \text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ порядка 23 г/л (Рисунок 4В). Эти результаты показывают, что определение $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ по визуализации ногтевого ложа в видимом диапазоне чувствительно к изменениям кровенаполнения.

Для минимизации погрешности определения $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ была разработана и валидирована процедура персонализированной калибровки. Процедура представляла собой индивидуальную линейную поправку значений, определяемых моделью, по нескольким первым измерениям с известным уровнем $\text{Hgb}_{\text{истин.}}$ для каждого испытуемого без переобучения модели. Подробное описание протокола показано на рисунке 5А. В рамках протокола у 17 пациентов в течение двух месяцев выполнялась серийная регистрация цифровых изображений ногтевых пластин и прилежащих участков кожи с параллельным лабораторным определением Hgb (по 5–6 визитов на пациента, всего 91 измерение; Рисунок 5Б). Наблюдалась зависимость точности определения $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ от числа калибровочных точек (Рисунок 5В). Такой подход позволил снизить ошибку с исходных 15–25 г/л до 4–6 г/л. У мужчин СКО уменьшалось с 25,9 до 5,7 г/л, у женщин – с 21,6 до 4,9 г/л (Рисунок 5Г, Д).

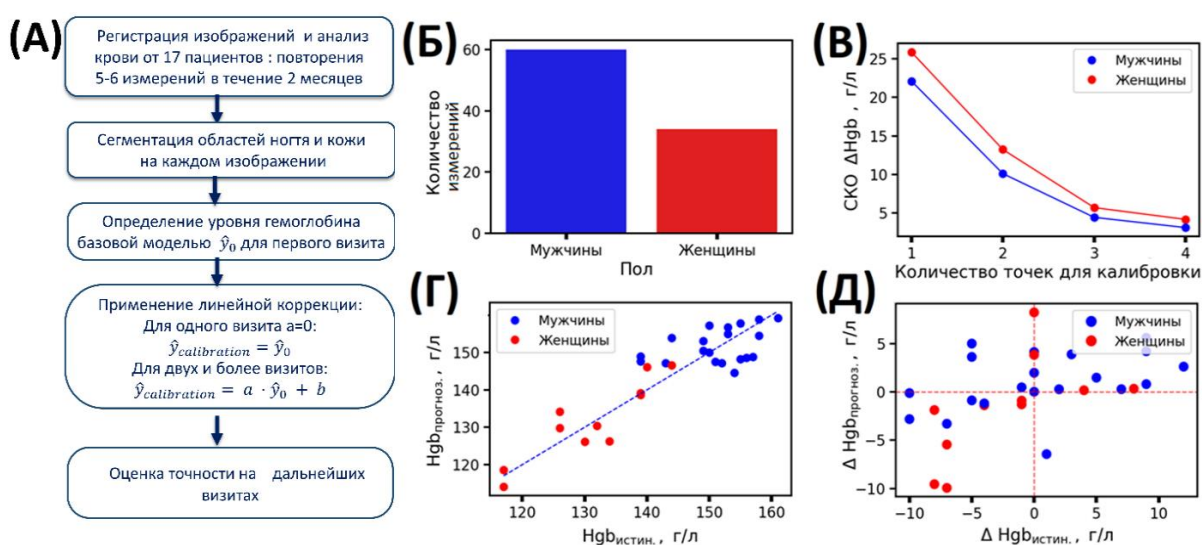


Рисунок 5. (А) Процедура построения персонализированной калибровки. (Б) Распределение количества измерений по полу. (В) Значения СКО в зависимости от числа точек обучающей выборки, используемых для калибровки. (Г) Корреляция между $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ и $\text{Hgb}_{\text{истин.}}$ после калибровки по трем первым измерениям (количество измерений $n=34$). (Д) Диаграмма рассеяния между определяемыми $\Delta \text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ и фактическими изменениями $\Delta \text{Hgb}_{\text{истин.}}$ при повторных визитах относительно первого измерения.

Результаты подтверждают применимость визуализации в видимом диапазоне для оценки $\text{Hgb}_{\text{прогноз.}}$, при этом клинически значимый уровень точности достигается только при персонализированной калибровке. Помимо межиндивидуальной вариабельности оптического отклика тканей, ограничением метода является низкое спектральное

разрешение, затрудняющее, в частности, отдельный учёт вкладов окси- и дезоксигемоглобина.

Четвертая глава посвящена диагностике анемии ($Hgb_{\text{истин.}} < 120$ г/л) по данным спектроскопии диффузного отражения кожи предплечья и ногтевого ложа (500–700 нм), визуализации ногтевых пластин в видимом диапазоне и их комбинированного использования. Указанный спектральный диапазон включает Q-полосы оксигенированной и дезоксигенированной форм гемоглобина (Рисунок 6А). Спектральное разрешение позволяет отдельно учитывать их вклад и повысить точность оценки общего гемоглобина по сравнению с широкополосной визуализацией. Для количественного описания оптического отклика используется величина эффективной оптической плотности $OD(\lambda)$, включающая совокупный вклад поглощения и рассеяния, и рассчитываемая по формуле:

$$OD(\lambda) = -\ln\left(\frac{I(\lambda) - I_{\text{шум}}(\lambda)}{I_{\text{реф}}(\lambda) - I_{\text{шум}}(\lambda)}\right) \quad (1)$$

где $I(\lambda)$ – интенсивность сигнала от образца, измеряемая спектрометром; $I_{\text{реф}}(\lambda)$ – интенсивность сигнала от эталонного отражателя; $I_{\text{шум}}(\lambda)$ – темновые отсчёты на детекторе.

Для регистрации спектров отражения (Рисунок 6Б) использовалась установка, включающая источник с широким спектром (450–2500 нм), двухволоконный зонд с расстоянием между волокнами 2.5 мм и спектрометр (рабочий диапазон длин волн: 200–1100 нм, разрешение 3 нм). Указанные параметры зонда были выбраны исходя из оцененной глубины зондирования тканей с помощью использовавшейся оптической схемы. Для оценки глубины зондирования был использован метод Монте-Карло для моделирования распространения света в многослойной среде, обладающей параметрами, типичными для кожи. Рассматривалась трёхслойная модель кожи толщиной 3 мм (эпидермис – 100 мкм, дерма – 2 мм, гиподерма – остальной слой). Для слоя эпидермиса коэффициент поглощения и коэффициент рассеяния составили $\mu_a = 10.5 \text{ см}^{-1}$, $\mu_s = 540 \text{ см}^{-1}$; для дермы – $\mu_a = 0.5 \text{ см}^{-1}$, $\mu_s = 375 \text{ см}^{-1}$; для гиподермы: $\mu_a = 0.05 \text{ см}^{-1}$, $\mu_s = 400 \text{ см}^{-1}$ (длина волны 570 нм). Показано, что 90% детектируемых фотонов проникают на глубину менее 1.6 мм, что соответствует слою дермы (Рисунок 6В). Спектры СДО регистрировали у 240 участников когорты Главы 2, для которых были получены цифровые изображения и спектры диффузного отражения.

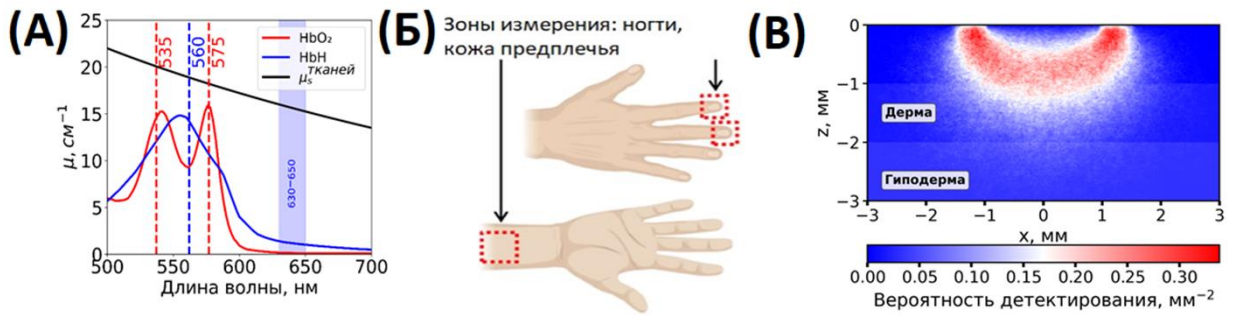


Рисунок 6. (А) Спектры экстинкции HbO_2 , HbR в диапазоне 500–700 нм; вертикальными линиями отмечены длины волн 535, 560 и 575 нм, использованные при формировании спектральных дескрипторов; черной кривой показан типичный спектр приведённого коэффициента рассеяния кожи. (Б) Области регистрации спектров СДО: ногтевое ложе и кожа предплечья. (В) Вероятность детектирования фотонных пакетов для двухволоконного зонда СДО при $\lambda=570$ нм в трехслойной модели кожи (эпидермис, дерма, гиподерма).

Рассчитанные спектры эффективной оптической плотности, зарегистрированные от кожи предплечья и ногтевого ложа (Рисунок 7А, Г), подвергались предобработке: вычитался вклад рассеяния (вычитание среднего значения $\text{OD}_{630-650}$ в области спектра от 630 до 650 нм) и компенсировался вклад меланина (вычитание линейного тренда, с опорными точками 510 нм и 610 нм соответственно, Рисунок 7Б).

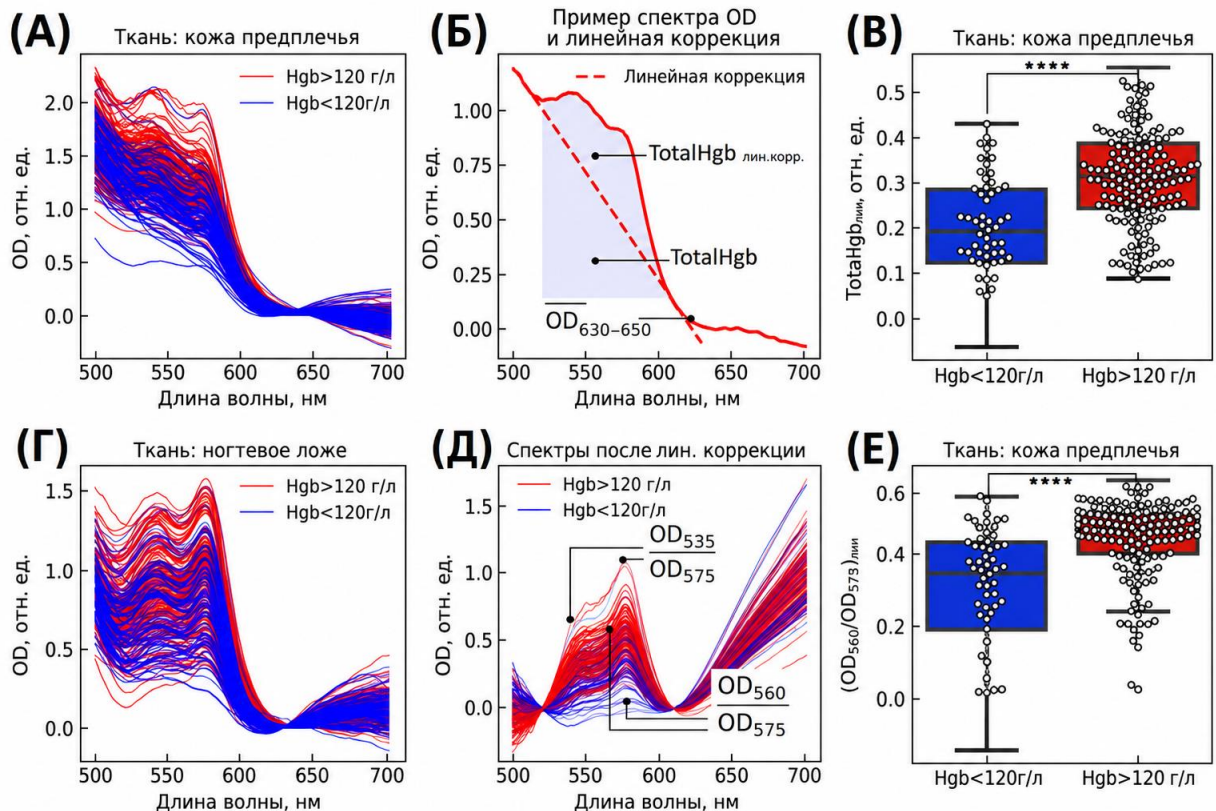


Рисунок 7. (А, Г) Спектры эффективной оптической плотности, зарегистрированные у пациентов с низким (<120 г/л, синяя легенда) и нормальным (≥ 120 г/л, красная легенда) уровнем $\text{Hgb}_{\text{истин.}}$ от кожи предплечья и ногтевого ложа. (Б) Пример спектра оптической плотности, зарегистрированного с участка кожи предплечья. Красная пунктирная линия – учет меланиновой компоненты. (Д) Спектры оптической плотности кожи предплечья после коррекции фона. (В, Е) Диаграммы размаха распределения признаков $\text{TotalHgb}_{\text{лин.}}$.

$(OD_{560}/OD_{575})_{\text{лин.}}$ рассчитанных по спектрам оптической плотности кожи предплечья у пациентов с низким и высоким уровнем $Hgb_{\text{истин.}}$. Звёздочки указывают значения p , рассчитанные с использованием t-теста Стьюдента с поправкой по Бонферрони (**** – $p < 10^{-4}$, *** – $p < 10^{-3}$, ** – $p < 10^{-2}$, * – $p < 0.05$).

Далее были сформированы спектроскопические дескрипторы, характеризующие Q-полосу поглощения гемоглобина: интегральный показатель TotalHgb (средняя $OD_{590-520}$ в 520–590 нм), отношения OD_{560}/OD_{575} и OD_{535}/OD_{575} (без и с учётом линейной коррекции), а также $OD_{630-650}$ как индикатор фонового рассеяния (рисунки 8Б, Д). Указанные дескрипторы, в частности, $TotalHgb_{\text{лин.}}$ статистически значимо различался для добровольцев групп « $Hgb_{\text{истин.}} < 120$ г/л» и « $Hgb_{\text{истин.}} \geq 120$ г/л» ($p < 10^{-3}$; рисунки 8В, Е). С использованием указанных признаков признаках были обучены модели бинарной классификации (логистическая регрессия, случайный лес), задачей которых было определение принадлежности пациента к группе с пониженным уровнем гемоглобина ($Hgb_{\text{истин.}} < 120$ г/л). На обученных моделях лучшую точность показал метод случайного леса, обеспечивший ROC-AUC = 0.841.

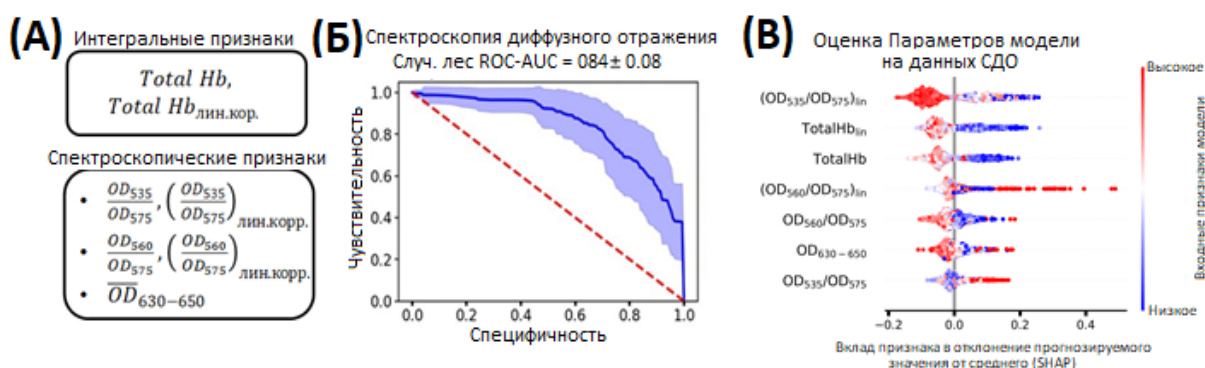


Рисунок 8. (А) Дескрипторы, рассчитанные по спектрам СДО: интегральные (TotalHgb и TotalHgb_{лин.}) и амплитудные отношения (OD_{535}/OD_{575} , OD_{560}/OD_{575} до и после коррекции, $OD_{630-650}$). (Б) ROC-кривая для лучшей классификационной модели (случайный лес), обученной на данных СДО. (В) Значения Шепли для лучшего классификатора, отражающие вклад отдельных признаков в результат классификации.

Анализ вкладов спектральных признаков в работу классификационной модели выполнялся с использованием значений Шепли [15] (Рисунок 8В). Было установлено, что доминирующий вклад в работу классификатора внесли признаки: TotalHgb_{лин.} и отношения $(OD_{560}/OD_{575})_{\text{лин.}}$ (Рисунок 8В). Для оценки комплементарности модальностей построена комбинированная модель на основе выходных вероятностей лучших классификаторов СДО и визуализации в видимом диапазоне. Получено повышение качества до ROC-AUC = 0.86. Прирост оказался статистически значимым в сравнении с точностями моделей, использующих только данные СДО ($p < 10^{-4}$) или визуализации ($p < 10^{-3}$). Теоретическая верхняя граница выигрыша ансамблирования оценена по Монте-

Карло симуляции двух независимых классификаторов с заданными значениями ROC-AUC. При таких допущениях предельное значение ROC-AUC ансамбля оценено около 0.915. Экспериментально достигнутые значения оказались ниже оценённой верхней границы, что указывает на частичную корреляцию спектральных признаков СДО и колориметрических признаков визуализации в видимом диапазоне, обусловленную общей физической природой контраста гемоглобиновой компоненты и регистрацией оптического отклика в одном спектральном диапазоне.

Пятая глава посвящена методу определения Hgb, основанному на анализе данных БИК-визуализации крупных сосудов тканей в геометрии на пропускание. При визуализации в геометрии на пропускание одновременно возможно оценить разность значений интенсивности света, прошедшего через сосуд и через ткани без сосудов, а с использованием поперечного профиля интенсивности возможна оценка диаметра сосуда (Рисунок 9А), по которым далее восстанавливается концентрация гемоглобина в крови.

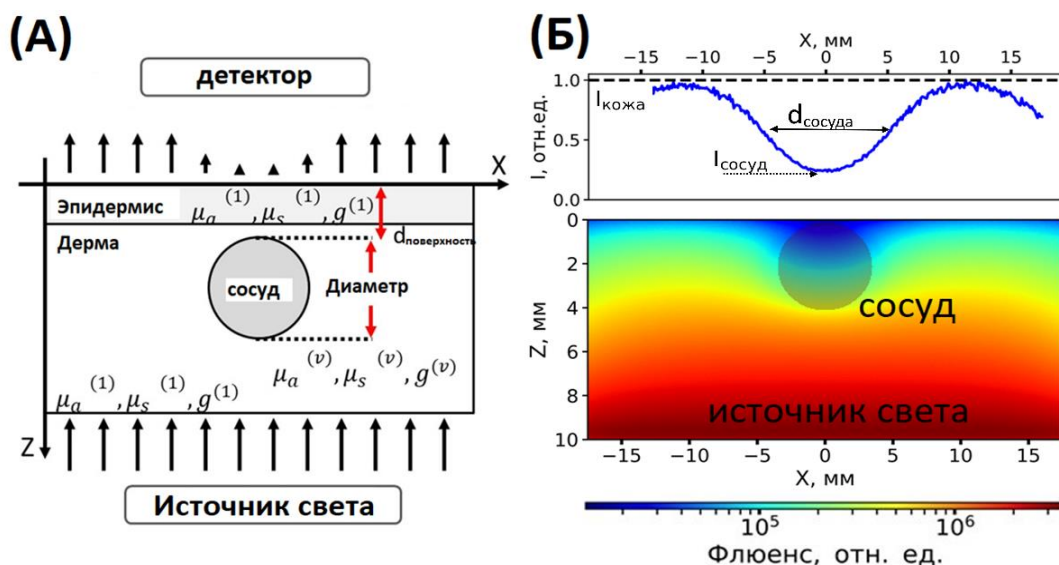


Рисунок 9. (А) Схематическое изображение модели в плоскости X – Z , использованной для численного моделирования распространения света методом Монте-Карло. В моделируемом объёме представлены два слоя: эпидермис (толщина 0,1 мм) и внутренние ткани (толщина 9,9 мм), содержащие цилиндрический сосуд с оптическими свойствами венозной крови. Освещение осуществлялось с нижней плоскости, регистрация рассеянного света – на верхней в геометрии пропускания. (Б) Распределение светового потока в плоскости X – Z , полученное при радиусе сосуда 2 мм и $Hgb_{истин.} = 150$ г/л. Наверху показан одномерный профиль интенсивности вдоль оси X , отражающий ослабление сигнала в области прохождения через сосуд.

Для количественного описания предложенного подхода выполнено моделирование распространения света методом Монте-Карло, а также проведена экспериментальная валидация подхода на добровольцах. Моделирование проводилось при физиологически обоснованных параметрах: глубина залегания сосуда изменялась от 0.1 до 2.1 мм, диаметр от 0.5 до 3 мм, концентрация Hgb в крови от 60 до 160 г/л.

Приведённый коэффициента рассеяния дермы изменялся в диапазоне 165–275 см⁻¹, объёмной доли крови в дерме – в диапазоне 0.1–0.3 %, и объёмная доля меланина в эпидермисе в диапазоне 0–5 %. Для каждой комбинации параметров с использованием метода Монте-Карло рассчитывались карты диффузно прошедшей интенсивности. Для их количественного анализа строились поперечные профили $I(x)$ в плоскости X–Z (Рисунок 9Б), из которых извлекались два ключевых оптических признака: относительный оптический контраст $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ и диаметр сосуда $d_{\text{сосуд}}$. Далее анализировались зависимости этих дескрипторов от уровня общего гемоглобина в крови, диаметра сосуда, а также других моделируемых оптических свойств.

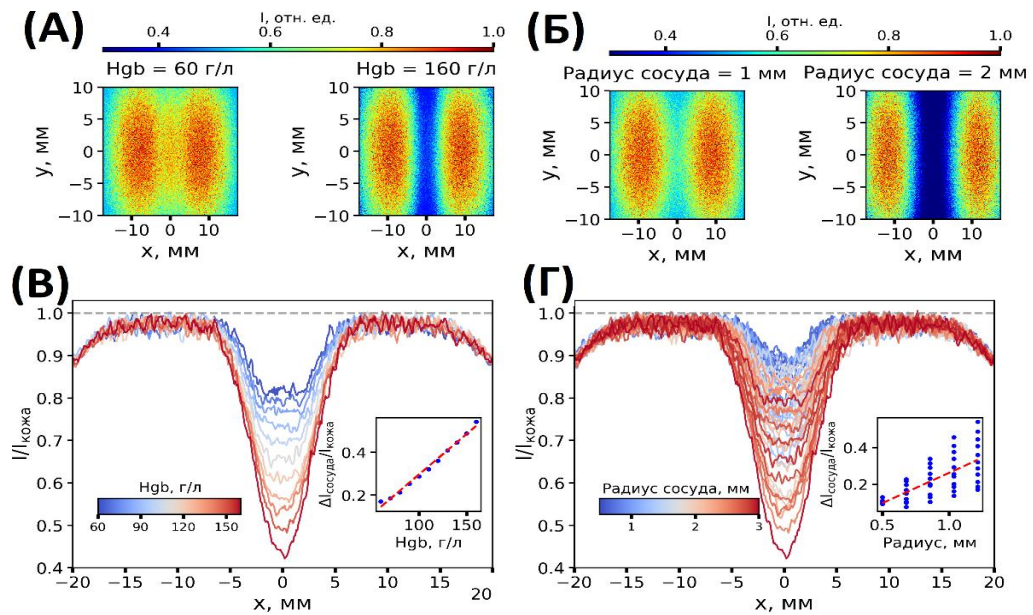


Рисунок 10. Карты интенсивности диффузно прошедшего излучения: (А) при различных концентрациях гемоглобина (60 и 160 г/л) при фиксированном радиусе сосуда 1 мм; (Б) при различных радиусах сосуда (1 и 2 мм) при фиксированной концентрации $Hgb_{\text{истин.}} = 150$ г/л. (В) Профили интенсивности вдоль оси x в случае кровеносных сосудов с различным уровнем $Hgb_{\text{истин.}}$ для сосуда радиусом 1 мм. (Г) и в случае кровеносных сосудов с различными радиусами. Вставки на панелях (В–Г) показывают зависимость оптического контраста от уровня $Hgb_{\text{истин.}}$ в крови и радиуса сосуда.

Проведенный анализ профилей интенсивности показал, что при фиксированном диаметре сосуда $d_{\text{сосуд}} = 1$ мм увеличение концентрации гемоглобина с 60 до 160 г/л внутри сосуда приводит к монотонному увеличению параметра $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ (рисунки 10А, В). В свою очередь, при фиксированном уровне $Hgb_{\text{истин.}} = 150$ г/л увеличение диаметра сосуда с 0.5 до 3.0 мм аналогично увеличивает значения относительного оптического контраста $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ (рисунки 10Б, Г). Для обеих серий экспериментов зависимость оптического контраста от концентрации гемоглобина и радиуса сосуда оказалась близка к линейной. В исследованном диапазоне значений оптический контраст $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ для обеих серий (при варьировании $Hgb_{\text{истин.}}$ и $d_{\text{сосуд}}$) возрастал с 0.1 до

0.7, что количественно подтверждает высокую чувствительность БИК-визуализации в геометрии на пропускание к содержанию $Hgb_{истин.}$ и геометрии сосуда.

На основе двух оптических признаков (относительного оптического контраста $\Delta I_{сосуд}/I_{ткань}$ и диаметра сосуда $d_{сосуд.}$) построены регрессионные модели с L_2 -регуляризацией для определения уровня общего гемоглобина $Hgb_{прогноз.}$: отдельно по каждому признаку и по их совместному использованию. Установлено, что использование только относительного оптического контраста при постоянной глубине залегания сосуда (1 мм) дает СКО = 29 ± 4 г/л (рисунки 11А, Б). Совместное использование относительного оптического контраста $\Delta I_{сосуд}/I_{ткань}$ и диаметра сосуда $d_{сосуд.}$ позволило существенно улучшить точность прогноза до СКО = 10 ± 3.7 г/л. Исследовано влияние глубины залегания сосуда на точность определения Hgb (рисунки 11В, Д). Показано, что при увеличении расстояния от поверхности эпидермиса до сосуда с 0.1 до 2.0 мм, оптический контраст $\Delta I_{сосуд}/I_{ткань}$ существенно снижается, что приводит к увеличению разброса ошибки определения Hgb : при $d_{поверхность} \leq 0.2$ мм СКО составляет 8 ± 2.1 г/л, тогда как при $d_{поверхность} \leq 2.0$ мм СКО возрастает до 18.5 ± 0.6 г/л, то есть изменение глубины залегания остается доминирующим фактором ошибки модели.

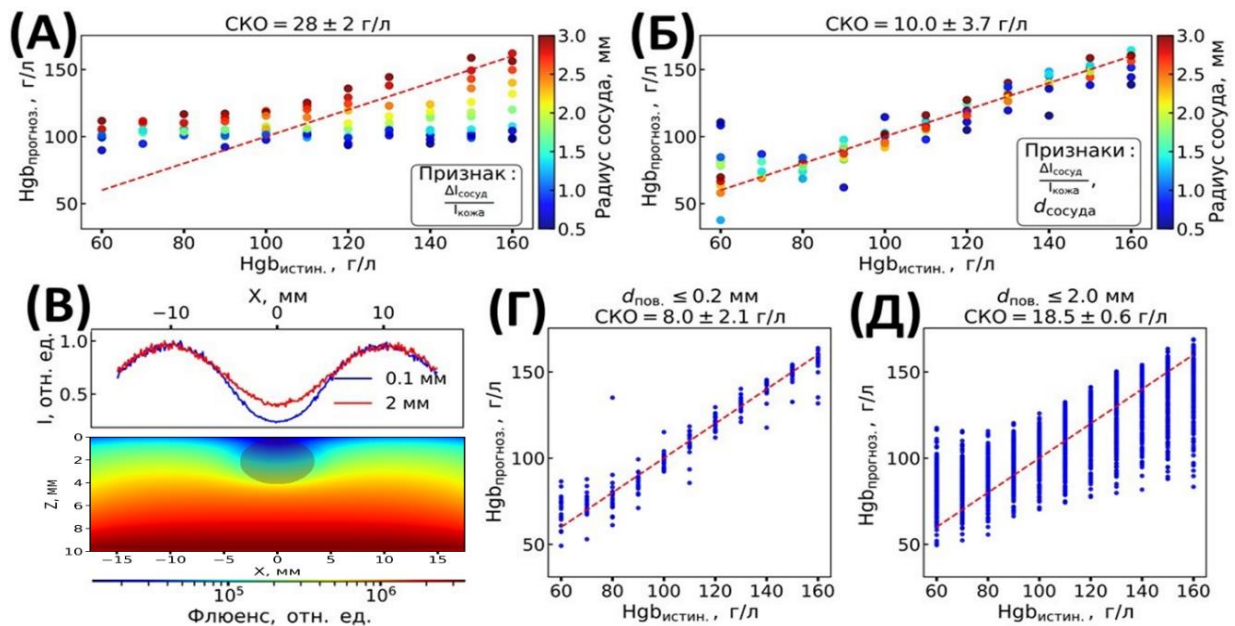


Рисунок 11. (А) Влияние глубины залегания сосуда на снижение контраста оптического сигнала. (Б, В) Сравнение ошибок определения $Hgb_{прогноз.}$ при малой глубине сосуда (0.2 мм) и глубокой локализации (1 мм).

Метод был валидирован *in vivo* на выборке из девяти добровольцев с известными значениями $Hgb_{истин.}$, полученными стандартным лабораторным методом. Регистрация изображений выполнялась в экранированном боксе; в качестве источника излучения использовался набор светодиодов с центральной длиной волны 850 нм и спектральной

шириной на полувысоте порядка 20 нм, а в качестве детектора применялась высокочувствительная камера в БИК диапазоне. Пример получаемого изображения представлен на рисунке 12А. Для каждого испытуемого анализировались множественные поперечные профили сосудов, извлечённые из изображений диффузного пропускания ладони и предварительно скорректированные по базовой линии методом AirPLS [16] (Рисунок 12Б). По каждому профилю рассчитывалось значение оптического контраста $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ и диаметр сосуда $d_{\text{сосуд}}$, которые использовались для оценки концентрации $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ моделью, обученной на данных Монте-Карло моделирования. Значения $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ определялись для каждого профиля по отдельности с последующим усреднением по изображению для каждого пациента. Экспериментальные данные подтвердили зависимость оптического контраста от диаметра сосуда (Рисунок 12В). Среднеквадратическая ошибка определения $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ относительно $\text{Hgb}_{\text{истин.}}$ составила 20.1 г/л, что сопоставимо с результатами численного моделирования при совместном варьировании концентрации Hgb, диаметра и глубины залегания сосуда.

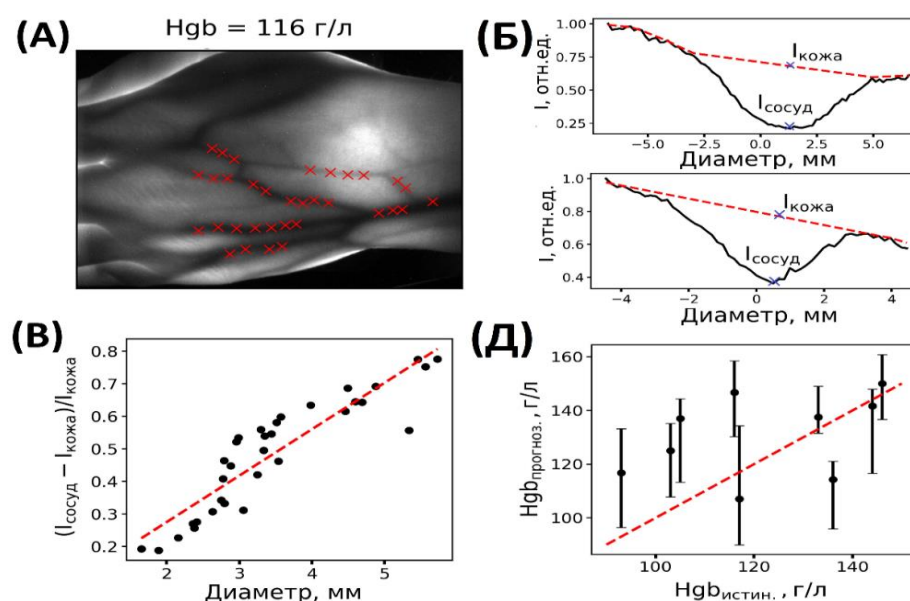


Рисунок 12. (А) Пример изображения, полученного методом БИК-визуализации. Красными точками обозначены локализации видимых вен. (Б) Примеры двух профилей интенсивности, извлечённые перпендикулярно сосудистому руслу. (В) Рост контраста $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ с увеличением видимой ширины сосуда. (Г) Сравнение определяемых $\text{Hgb}_{\text{прогноз}}$ и лабораторно измеренных $\text{Hgb}_{\text{истин.}}$ значений у 9 добровольцев; вертикальные отрезки – межквартильные интервалы, точки – медианы.

На основе полученных результатов было показано, что БИК-визуализация сосудов в геометрии на пропускание формирует физически интерпретируемые дескрипторы, пригодные для неинвазивной оценки общего гемоглобина.

Заключение

- Разработан и экспериментально апробирован оптический подход к преаналитической классификации образцов плазмы крови по наличию гемолиза и липемии. Для визуализации в видимом диапазоне при стандартизованных условиях освещения достигнуты чувствительность 90.9% и специфичность 84.2%; для спектроскопии диффузного отражения – чувствительность 99.0% и специфичность 99.4% при измерении без вскрытия пробирки.
- Показано, что регрессионная модель на колориметрических дескрипторах ногтевого ложа и прилегающей кожи обеспечивает оценку Hgb в диапазоне 44–169 г/л со среднеквадратической ошибкой порядка 20 г/л.
- Установлено, что значения Hgb_{прогноз} чувствительны к физиологическим воздействиям, изменяющим кровенаполнение тканей: локальное охлаждение вызывает смещение 1.65 г/л на 1 °С, механическая компрессия – отклонения до 16 г/л, венозная окклюзия – до 23 г/л. Показано, что вариации меланина (по Фитцпатрику) не оказывают статистически значимого влияния на ошибку определения уровня Hgb при стандартизованной съёмке.
- Разработана и апробирована процедура персонализированной калибровки по референсным лабораторным измерениям Hgb; использование трёх калибровочных точек снижает СКО до 4–6 г/л и демонстрирует монотонное улучшение точности с ростом числа калибровочных измерений.
- Показана применимость спектроскопии диффузного отражения кожи в диапазоне 500–700 нм для бинарной классификации анемии при пороге концентрации общего гемоглобина 120 г/л. Реализована предобработка с подавлением фонового рассеяния и компенсацией вклада меланина; сформирован набор интерпретируемых дескрипторов, включая интегральный показатель TotalHgb и спектральные отношения $(OD_{560}/OD_{575})_{\text{лин.}}$ и $(OD_{535}/OD_{575})_{\text{лин.}}$. На когорте из 240 добровольцев получена ROC-AUC = 0.84.
- Показано, что объединение результатов классификаторов по СДО и визуализации в видимом диапазоне обеспечивает статистически значимый прирост качества; комбинированная модель достигает ROC-AUC = 0.86. Теоретический предел выигрыша при независимости модальностей оценён около 0.92; расхождение с экспериментом объяснено частичной корреляцией признаков.
- Построена модель переноса излучения методом Монте-Карло для ближней ИК-визуализации сосудов в геометрии пропускания и предложены дескрипторы: относительный оптический контраст видимая ширина сосуда $d_{\text{сосуд}}$. На

моделированных данных использование только $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ даёт СКО 28 г/л, совместный учёт $\Delta I_{\text{сосуд}}/I_{\text{ткань}}$ и геометрического признака $d_{\text{сосуд}}$ снижает СКО до 10.8 г/л.

- Установлено, что глубина залегания сосуда является доминирующим источником погрешности: при глубине ≤ 0.2 мм достигается СКО 8 г/л, при глубине до 2.0 мм ошибка возрастает до 18.1 г/л.
- Проведена валидация метода БИК-визуализации в геометрии на пропускание *in vivo* на 9 добровольцах: достигнута согласованность с лабораторными значениями при СКО порядка 20.1 г/л.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования «eLibrary Science Index», а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук:

A1. Денисенко Г.М., Фитагдинов Р.Р., Якимов Б.П., Бирюков А.А., Шитова Ю.А., Керунту Е.Н., Шкода А.С., Ширшин Е.А. Быстрая оптическая идентификация гемолиза и липемии в образцах сыворотки крови: компьютерное зрение и спектроскопия диффузного отражения // *Оптика и спектроскопия*. – 2023. – Т. 131, № 9. – С. 1288–1300. EDN: PAODTE. Импакт-фактор 0.9 (JIF). 1 печ. л., вклад автора – 0.9.

Переводная версия: Denisenko G.M., Fitagdinov R.R., Yakimov B.P., Biryukov A.A., Shitova Y.A., Keruntu E.N., Shkoda A.S., Shirshin E.A. Optical identification of hemolysis and lipemia in blood serum samples: computer vision and diffuse reflectance spectroscopy // *Optics and Spectroscopy*. – 2023. – Vol. 131, № 9. – P. 1226–1236. EDN: PAODTE. Импакт-фактор 0.9 (JIF). 1 печ. л., вклад автора – 0.9.

A2. Bardadin I.A., Petrov V.V., Denisenko G.M., Armaganov A.G., Rubekina A.S., Kopytina D.A., Panov V.V., Shatalov P.A., Khoronenko V.A., Yakimov B.P. Non-Invasive Hemoglobin Assessment with NIR Imaging of Blood Vessels in Transmittance Geometry: Monte Carlo and Experimental Evaluation // *Photonics*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 49. EDN: HRHXUK. Импакт-фактор 1.9 (JIF). 1 печ. л., вклад автора – 0.5.

A3. Yakimov B., Buiankin K., Denisenko G., Shitova, Y., Shkoda, A., Shirshin. Diffuse reflectance spectroscopy and RGB-imaging: a comparative study of non-invasive haemoglobin assessment // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – Art. 22874. EDN: EVWEDE. Импакт-фактор 3.9 (JIF). 1.1 печ. л., вклад автора – 0.3.

A4. Yakimov B.P., Buiankin K.A., Denisenko G.M., Bardadin I.A., Pavlov O.V., Shitova Y.A., Yuriev A.V., Pankratieva L.A., Pukhov A.V., Shkoda A.S., Shirshin E.A. Dataset of human skin and fingernails images for non-invasive haemoglobin level assessment // *Scientific Data*. 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 1070. EDN: KOJNMZ. Импакт-фактор 6.9 (JIF). 1.3 печ. л., вклад автора – 0.3.

A5. Denisenko G.M., Khvan O.A., Bardadin I.A., Shirshin E.A., Yakimov B.P. Non-invasive hemoglobin assessment via RGB-imaging: the impact of physiology and interpatient variability on the method accuracy // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2026. – P. 2540004. EDN: FCUSJF. Импакт-фактор 2.2 (JIF). 1.8 печ. л., вклад автора – 0.9.

Патенты:

Б1. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Денисенко Г.М., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., Пухов А.В., Юрьев А.А., Лысенко К.В., Шевченко Д.Н. *Устройство для неинвазивного определения концентрации гемоглобина в крови и способ неинвазивного определения концентрации гемоглобина в крови* // Патент RU2821141C1: заявл. 14.12.2023: опубл. 17.06.2024 /

Б2. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Денисенко Г.М., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., Пухов А.В., Юрьев А.А. *Способ обработки цифровых изображений пальцев руки для колориметрического анализа уровня гемоглобина в крови*// Патент RU2822860C1: заявл. 14.12.2023: опубл. 15.07.2024

Б3. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Денисенко Г.М., Шитова Ю.А., Бирюков А.А., Фитагдинов Р.Р., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., Пухов А.В., Керунту Е.Н., Соколов А.Э. *Мобильный съемный комплекс и способ для автоматического определения наличия гемолиза и/или хилеза в образцах крови* // Патент № RU2819131C1: заявл. 14.12.2023: опубл. 14.05.2024

Список цитируемой литературы:

1. Cappellini M.D., Motta I. Anemia in clinical practice – definition and classification: does hemoglobin change with aging? // *Seminars in Hematology*. – 2015. – Vol. 52, No. 4. – P. 261–269. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006.
2. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 8 p. WHO/NMH/NHD/14.4.
3. Prah S.A. Tabulated molar extinction coefficient for hemoglobin in water. – Oregon Medical Laser Center, 1998.
4. Kavsaoğlu A.R., Polat K., Hariharan M. Non-invasive prediction of hemoglobin level using machine learning techniques with the PPG signal's characteristics features //

- Applied Soft Computing.* – 2015. – Vol. 37. – P. 983 – 991. DOI: 10.1016/j.asoc.2015.04.008.
5. Banerjee A., Bhattacharyya N., Ghosh R. et al. Non-invasive estimation of hemoglobin, bilirubin and oxygen saturation of neonates simultaneously using whole optical spectrum analysis at point of care // *Scientific Reports.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 2370.
 6. Mannino R.G., Myers D.R., Tyburski E.A. et al. Smartphone app for non-invasive detection of anemia using only patient-sourced photos // *Nature Communications.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 4924.
 7. Kanashima H. et al. Evaluation of noninvasive hemoglobin monitoring for hematological disorders // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2005. – Vol. 19, No. 1. – P. 1– 5.
 8. Petrova I.Y., Esenaliev R.O., Petrov Y.Y., Brecht H.P.E., Svensen C.H., Olsson J. Optoacoustic monitoring of blood hemoglobin concentration: a pilot clinical study // *Optics Letters.* – 2005. – Vol. 30, No. 13. – P. 1677 – 1679. DOI: 10.1364/OL.30.001677.
 9. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review // *Physics in Medicine and Biology.* – 2013. – Vol. 58, No. 11. – P. R37 – R61. DOI: 10.1088/0031-9155/58/11/R37.
 10. Tuchin V. V. Tissue optics and photonics: light-tissue interaction // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering.* – 2015. – Vol. 1. №. 2. – C. 98-134.
 11. Zhu C., Liu Q. Review of Monte Carlo modeling of light transport in tissues // *Journal of Biomedical Optics.* – 2013. – Vol. 18, No. 5. – Art. 050902.
 12. Zou H., Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net // *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* – 2005. – Vol. 67, №.2. – P. 301 – 320.
 13. Silverman B. W. Density estimation for statistics and data analysis. – Routledge, 2018.
 14. Mannino, Robert G., et al. Real-world implementation of a noninvasive, AI-augmented, anemia-screening smartphone app and personalization for hemoglobin level self-monitoring. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2025. – Vol. 122, №. 5. – Art. e2424677122.
 15. Lundberg S.M., Lee S.-I. A unified approach to interpreting model predictions // *Advances in Neural Information Processing Systems.* – 2017. – Vol. 30.
 16. Zhang Z.-M., Chen S., Liang Y.-Z. Baseline correction using adaptive iteratively reweighted penalized least squares // *Analyst.* – 2010. – Vol. 135, №. 5. – P. 1138 – 1146.