

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора технических наук, доцента Дунаева Андрея Валерьевича о
диссертационной работе Денисенко Георгия Михайловича
«Неинвазивное определение концентрации гемоглобина в крови
методами оптической спектроскопии и визуализации», представленной
на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по
специальности 1.3.21. Медицинская физика

Диссертационная работа Г.М. Денисенко посвящена разработке и экспериментальному обоснованию методов неинвазивного определения концентрации общего гемоглобина (Hgb) в крови с использованием оптической визуализации, спектроскопии диффузного отражения и визуализации сосудистых структур в ближнем инфракрасном диапазоне. Исследование направлено на решение актуальной задачи медицинской физики и биомедицинской фотоники — создание подходов для количественной оценки клинически значимого показателя крови без инвазивного забора биологического материала.

Актуальность темы обусловлена потребностью в доступных экспресс-методах оценки Hgb, которые могли бы использоваться для скрининга анемии, мониторинга состояния пациентов и контроля динамики физиологических показателей. В настоящее время стандартные методы определения Hgb основаны преимущественно на лабораторном анализе крови, что ограничивает возможность частого повторного контроля. В связи с этим разработка неинвазивных оптических методов, основанных на анализе поглощения и рассеяния света в биологических тканях, представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна работы заключается в разработке комплекса экспериментальных и вычислительных подходов к оценке концентрации Hgb по оптическому отклику тканей с учетом влияния спектральных свойств гемоглобина, геометрии измерения, физиологического состояния тканей и индивидуальных особенностей испытуемого. Существенным достоинством работы является то, что автор рассматривает не один изолированный метод, а несколько взаимодополняющих оптических модальностей, что позволяет сопоставить их диагностические возможности и ограничения.

Диссертация имеет логичную структуру и состоит из введения, пяти глав, заключения, списка публикаций автора и списка литературы. Работа занимает 133 страницы, включает 31 рисунок и 4 таблицы, а также список литературы из 138 источников.

Во введении отражены ключевые аспекты исследования: обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации результатов и публикациях соискателя.

Первая глава содержит обзор современной научной литературы,

посвященной физическим основам оптических методов неинвазивного определения гемоглобина. Автором рассмотрены клиническая значимость концентрации Hgb, стандартные инвазивные и малоинвазивные подходы к его определению, спектральные свойства окси- и дезоксигемоглобина, а также вклад других хромофоров кожи. Отдельное внимание уделено анатомическим особенностям кожи и ногтевого ложа, определяющим формирование оптического сигнала. Также приведен обзор моделей распространения света в биологических тканях, включая диффузионное приближение и метод Монте-Карло, и рассмотрены существующие оптические подходы к оценке гемоглобина: фотоплетизмография, оптическая визуализация, спектроскопия диффузного отражения (СДО), мультиспектральная визуализация, оптоакустическая спектроскопия и оптическая когерентная томография.

Во второй главе представлены результаты разработки метода оптической визуализации в видимом диапазоне. Автором сначала рассмотрена задача выявления гемолиза и липемии в образцах плазмы крови по данным цифровой визуализации в спектральных каналах R (610-640 нм), G (520-580 нм) и B (420-480 нм): на выборке из 113 образцов построенная SVM-модель с гауссовым ядром обеспечила площадь под ROC-кривой более 0,96 при чувствительности выявления гемолиза и липемии $90,9 \pm 7,5 \%$ и специфичности $84,2 \pm 15,2 \%$, что соответствует детектированию следовых концентраций свободного гемоглобина на уровне порядка 0,5 г/л. Затем данный подход был перенесен на задачу *in vivo* определения концентрации гемоглобина по изображениям ногтевого ложа и прилегающей кожи на когорте из 250 добровольцев с референсными значениями Hgb в диапазоне 65-178 г/л. Признаковое пространство было сформировано из 42 колориметрических дескрипторов (семь перцентилей интенсивности по трем спектральным каналам для двух анатомических зон), на основе которых была построена прогностическая модель линейной регрессии с регуляризацией методом эластической сети, обеспечившая среднеквадратичную ошибку порядка 20 г/л на независимой тестовой выборке при контролируемых условиях освещения и фиксированной геометрии измерений.

Третья глава посвящена анализу факторов, ограничивающих точность метода оптической визуализации. В работе экспериментально исследованы физиологические воздействия, изменяющие локальное кровенаполнение тканей: локальное охлаждение (погружение кисти в воду с температурой 15 °C), механическая компрессия (нагрузка до 18 Н) и венозная окклюзия (давление манжеты 80 мм рт. ст.). Показано, что такие воздействия приводят к статистически значимым смещениям прогнозируемой концентрации гемоглобина – в среднем на 7,55 г/л ($\approx 1,65$ г/л на 1 °C) при охлаждении, до 16 г/л при компрессии и 15-23 г/л при венозной окклюзии – несмотря на неизменность реального системного уровня Hgb в крови. Это является важным результатом, поскольку демонстрирует, что для практического использования метода необходимо учитывать не только спектральные признаки гемоглобина, но и физиологическое состояние исследуемой области; при этом статистически значимого влияния фототипа кожи по шкале Фитцпатрика (I–

V) на точность определения не выявлено. Предложенная процедура персонализированной калибровки по нескольким референсным измерениям позволила снизить среднеквадратичную ошибку определения Hgb с исходных ~20 г/л до 5,71 г/л у мужчин и 4,92 г/л у женщин уже при трех калибровочных визитах, а при пяти визитах – до 4,29 и 3,71 г/л соответственно, доведя ее до клинически приемлемого уровня.

Четвертая глава посвящена применению спектроскопии диффузного отражения для выявления пониженного уровня гемоглобина. Автором разработана двухволоконная схема регистрации спектров диффузного отражения в диапазоне 500–1000 нм (расстояние между волокнами 0,2 мм); на той же выборке образцов плазмы крови, что и в главе 2, построенная на признаках метода главных компонент модель случайного леса обеспечила чувствительность порядка 99 % и специфичность свыше 99,4 % при разделении классов «гемолиз», «липемия» и «норма». Для задачи *in vivo* диагностики анемии на когорте из 240 добровольцев выделены Q-полосы поглощения гемоглобина в области 500-600 нм; предложена двухэтапная предобработка спектров, устраняющая вклад рассеяния (по полосе 630-650 нм) и меланина (линейная коррекция по опорным точкам 510 и 610 нм), эффективность которой подтверждена снижением индекса кластеризации по фототипам (ARI) с 0,392 до 0,108 на независимом наборе спектров кожи. Глубина оптического зондирования, оцененная методом Монте-Карло, сопоставлена с толщиной дермы (1-2 мм). Наилучшая модель классификации анемии (случайный лес на спектральных дескрипторах кожи предплечья) обеспечила ROC-AUC = $0,84 \pm 0,08$, а объединение результатов спектроскопии диффузного отражения и оптической визуализации ногтевого ложа повысило качество классификации до ROC-AUC = $0,86 \pm 0,07$ – величины, которые соискатель сопоставляет с теоретическим пределом порядка 0,92 при полной независимости используемых модальностей.

Пятая глава посвящена определению концентрации Hgb по данным БИК-визуализации сосудов в геометрии на пропускание. С использованием численного моделирования методом Монте-Карло (библиотека PyXOpto) для цилиндрического сосуда радиусом 0,5-3,05 мм, залегающего на глубине 0,1-2,1 мм, исследовано влияние концентрации гемоглобина (60-160 г/л), радиуса сосуда и глубины его залегания на относительный оптический контраст и параметры регистрируемого профиля интенсивности. Показано, что модель, использующая только относительный оптический контраст, обеспечивает среднеквадратичную ошибку порядка 28 ± 2 г/л, тогда как дополнительный учет видимой ширины сосуда снижает ошибку до $10 \pm 3,7$ г/л. Установлено, что глубина залегания сосуда является доминирующим фактором, ограничивающим точность метода: при глубине до 0,2 мм ошибка составляет $8 \pm 2,1$ г/л, а при увеличении до 2,1 мм возрастает до $18,5 \pm 0,6$ г/л, тогда как вариации коэффициента рассеяния дермы, объемной доли крови и содержания меланина в физиологических пределах оказывают существенно менее выраженное влияние. Экспериментальная валидация подхода *in vivo* на 9 добровольцах с уровнем Hgb 90-150 г/л (излучение с центральной длиной

волны 850 нм) подтверждает принципиальную применимость метода при среднеквадратичной ошибке 20,1 г/л, одновременно выявляя его ограничения, связанные с индивидуальной анатомической вариабельностью глубины залегания сосудистого русла.

В заключении представлены основные итоги проведенного исследования, обобщены ключевые результаты и обозначены перспективы дальнейшего развития разработанных подходов.

Диссертационная работа отличается высоким качеством научного исследования и выраженной прикладной направленностью. Результаты, полученные в ходе работы, опубликованы в рецензируемых научных изданиях и защищены патентами Российской Федерации. В качестве основных достоинств работы можно выделить следующие:

- работа имеет четкую внутреннюю логику: от анализа оптических свойств модельных биологических образцов автор последовательно переходит к *in vivo* измерениям, оценке физиологических факторов, спектроскопии диффузного отражения и БИК-визуализации сосудов;

- предложенные методы сопровождаются количественной оценкой точности и анализом факторов, влияющих на погрешность, что повышает достоверность представленных результатов;

- автором сформирован собственный экспериментальный набор данных, включающий оптические измерения и лабораторные референсные значения концентрации гемоглобина, что имеет самостоятельную научную и практическую ценность;

- работа сочетает экспериментальные методы биомедицинской фотоники, алгоритмическую обработку данных и физическое моделирование переноса излучения, что соответствует современному уровню исследований в области медицинской физики;

- существенным достоинством является анализ физиологических ограничений метода, поскольку именно вариабельность кровенаполнения, температуры, давления и индивидуальных особенностей тканей часто определяет возможность практического применения неинвазивных оптических технологий.

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы.

В то же время к работе имеется ряд замечаний:

- 1) Представленные результаты в целом методически аккуратны, однако вызывают вопросы отдельные статистические оценки. В разделе 3.2.5 корреляция между предсказанными и фактическими изменениями Hgb после персонализированной калибровки статистически значима ($p < 10^{-3}$), однако её величина умеренная ($r \approx 0,4$), то есть объясняет порядка 16% дисперсии индивидуальной динамики показателя. Просьба к автору прокомментировать, достаточна ли такая точность прогноза изменений для клинического мониторинга, или полученная значимость отражает главным образом объём выборки, а не практическую предсказательную силу модели.

- 2) Аналогичный вопрос возникает и при объединении данных спектроскопии диффузного отражения и оптической визуализации (раздел

4.2.6): итоговая модель показывает повышение ROC-AUC до 0,86 против 0,83-0,84 для отдельных модальностей, тогда как собственные расчёты соискателя дают теоретический предел около 0,915 при полной независимости признаков. Насколько прирост в 0,02-0,03 AUC оправдывает усложнение метода за счёт использования двух модальностей одновременно?

3) В таблице 4 (раздел 4.2.6) строки 11 и 12 приводят идентичную конфигурацию – СДО, объединение кожи и ногтевого ложа, признаки МГК, случайный лес, ROC-AUC = $0,83 \pm 0,07$, тогда как для остальных комбинаций признаков представлены результаты обоих классификаторов. Просьба уточнить, не является ли это опечаткой и не пропущено ли значение для логистической регрессии в данной конфигурации.

4) Также стоит обратить внимание на валидацию метода БИК-визуализации сосудов (глава 5): при заявленной в разделе «Научная новизна» формулировке «экспериментально верифицирован» показатель точности (СКО = 20,1 г/л) получен на выборке из 9 добровольцев, что ограничивает точность статистической оценки. Не считает ли соискатель более корректным на данном этапе говорить о пилотной апробации метода, тем более что в выводах к главе 5 указана необходимость расширения когорты?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной работы. Диссертация написана на хорошем научном уровне, содержит новые экспериментальные результаты и представляет интерес для специалистов в области медицинской физики, биомедицинской оптики и инженерии для разработки неинвазивных диагностических приборов.

Общее впечатление о диссертационной работе Г.М. Денисенко положительное. Считаю, что диссертация «Неинвазивное определение концентрации гемоглобина в крови методами оптической спектроскопии и визуализации» соответствует специальности 1.3.21. Медицинская физика, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, и оформлена согласно приложениям № 8 и 9 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова», а ее автор – Денисенко Георгий Михайлович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21. Медицинская физика.

Официальный оппонент:

Дунаев Андрей Валерьевич,
доктор технических наук, доцент

Место работы и должность:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С.

Тургенева», Научно-технологический центр биомедицинской фотоники,
ведущий научный сотрудник

А.В. Дунаев

«01» сентября 2026 года

Адрес места работы:
302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена докторская
диссертация: 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского
назначения»

«Подпись Дунаева Андрея Валерьевича заверяю»:

И.о. проректора по научной работе и международной деятельности
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С.
Тургенева»

С.Ю. Радченко