

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Корнева Надежда Владимировна

**Оптическая спектроскопия для интраоперационной
диагностики при лазерных хирургических
вмешательствах в урологии**

Специальность:

1.3.6. Оптика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Москва – 2026

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: **Братченко Иван Алексеевич**,
доктор физико-математических наук,
Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Научно-образовательный центр «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника», ведущий научный сотрудник

Генина Элина Алексеевна,
доктор физико-математических наук, доцент,
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского,
Институт физики, кафедра оптики и биофотоники, профессор

Щеславский Владислав Игоревич,
кандидат физико-математических наук,
Приволжский исследовательский медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Научно-исследовательский институт экспериментальной
онкологии и биомедицинских технологий,
лаборатория оптической спектроскопии и микроскопии,
заведующий лабораторией

Защита диссертации состоится «7» апреля 2026 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/3792>

Автореферат разослан «___» марта 2026 года.

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



О.Г. Косарева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Оптические методы находят широкое применение в исследовании различных живых систем, в том числе и организма человека. Одним из актуальных направлений в данной области является оптическая интраоперационная диагностика, которая позволяет хирургу повысить эффективность и безопасность проведения операций и получать дополнительную информацию о локализации и свойствах патологических объектов во время хирургического вмешательства. Так, оптические методы спектроскопии уже широко применяются для оптической навигации при удалении опухолевых тканей различных органов, детектирования нервов и других задачах [1].

При этом ряд методов оптической навигации находит применения в задачах урологии. Большинство урологических операций являются эндоскопическими, тем самым существует возможность производить сбор и регистрацию оптического сигнала при помощи оптоволоконного зонда и использовать методы спектроскопии, которые обладают высокой молекулярной специфичностью, для диагностики в режиме реального времени.

Одними из самых распространенных и социально значимых урологических заболеваний, для которых показано хирургическое вмешательство в качестве метода лечения, являются мочекаменная болезнь (МКБ) и рак мочевого пузыря. МКБ по различным оценкам в мире страдают от 3 до 10% населения, и она часто встречается у людей трудоспособного возраста. Одним из самых эффективных методов лечения мочекаменной болезни является лазерная литотрипсия, подразумевающая разрушение камней в различных отделах мочевыводящих путей лазерным инфракрасным (ИК) излучением. При лазерном дроблении возможно смещение камня за пределы области облучения, доступной волокну, из-за чего возникает вероятность повреждения слизистой оболочки. Таким образом актуальной задачей является разработка методов, классифицирующих конкременты и окружающие мягкие ткани во время процедуры лазерной литотрипсии.

В настоящее время существуют автоматические системы с обратной связью для классификации почечных камней и мягких тканей во время

операции, основанных на регистрации спектров флуоресценции [2]. Однако стоит отметить, что для данных систем необходим дополнительный источник излучения и, кроме того, они не получили широкого распространения в клинике. Другим перспективным оптическим методом, который может применяться для определения типа ткани во время лазерной литотрипсии, является спектроскопия диффузного отражения (СДО). Реализация данного метода относительно проста, так как он не требует дополнительных источников света, поскольку может быть использован осветитель самого эндоскопа. Спектры отражения от почечных камней и мягких тканей различаются в видимой области из-за присутствия гемоглобина в слизистой оболочке.

Кроме того, известно, что почечные камни различаются по химическому составу и морфологическим характеристикам, из-за чего хирургам приходится вручную корректировать параметры лазера для эффективной фрагментации. Поэтому актуальной задачей является разработка новых методов, способных определять состав почечных камней интраоперационно. Общеизвестные методы лабораторного анализа состава конкрементов, такие как рентгеноструктурный анализ, ИК Фурье спектроскопия и сканирующая электронная микроскопия не подходят для решения данной задачи. Для этих целей возможно применение методов оптической спектроскопии, реализуемых через оптическое волокно, таких как спектроскопия комбинационного рассеяния света (КР), флуоресцентная спектроскопия (в том числе измерение трехмерных матриц возбуждения эмиссии-флуоресценции), спектроскопия диффузного отражения [3,4].

Еще одним серьезным урологическим заболеванием является рак мочевого пузыря. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения в структуре онкологических заболеваний рак мочевого пузыря занимает 6-е место в мире среди мужчин. Определение статуса хирургического края без взятия биопсии позволит снизить риски для пациента, сократить длительность операции и уменьшить вероятность неполного удаления опухоли. Основные методы молекулярной спектроскопии, которые используются для диагностики рака в лабораторных и клинических условиях и совместимая с хирургическими оптическими волокнами – это спектроскопия КР в области высоких волновых чисел [5], флуоресцентная спектроскопия [6], спектроскопия диффузного отражения света [7]. Также было показано *ex vivo*,

что комбинация нескольких спектроскопических методов способна повысить чувствительность и специфичность обнаружения опухолевой ткани. Однако, насколько известно из литературы, попыток детекции рака мочевого пузыря *in vivo* с использованием нескольких методик оптической спектроскопии в сочетании с хирургическим оптическим волокном до сих пор не предпринималось.

Поставленные задачи легли в основу определения ключевых направлений исследования в представленной работе.

Цель и задачи работы

Цель работы состоит в разработке методов интраоперационной диагностики при лазерных хирургических вмешательствах в урологии с использованием методов оптической спектроскопии с эндогенным контрастом.

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

1. Исследовать оптический отклик слизистых тканей и почечных камней в различных отделах мочевыделительной системы с помощью спектроскопии диффузного отражения.
2. На основе данных спектроскопии диффузного отражения построить модель классификации типа ткани (камень или ткань слизистой), находящейся перед оптоволоком во время процедуры лазерной литотрипсии.
3. С помощью спектроскопии диффузного отражения и флуоресцентной спектроскопии (измерение трехмерных матриц возбуждения-эмиссии флуоресценции) в условиях, приближенных к операционным, исследовать оптический отклик почечных камней и разработать модель для определения химического состава конкремента и его плотности по его оптическим свойствам.
4. Исследовать *in vivo* оптический отклик от опухолевой и здоровой тканей мочевого пузыря с использованием мультимодальной оптической спектроскопии: флуоресцентной спектроскопии в видимом и ИК-диапазоне, спектроскопии диффузного отражения света (СДО) и спектроскопию комбинационного рассеяния (КР).

5. Построить классификационную модель на основе измеренных оптических спектров, выявить признаки, которые соответствуют известным онкологическим маркерам, и оценить точность определения раковой и здоровой ткани.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются ткани и образования мочевыделительной системы человека (слизистая оболочка мочевого пузыря в норме и при раке, почечные камни различных типов).

Предметом исследования являются методы классификации здоровых и патологически изменённых тканей мочевыделительной системы (слизистая оболочка/почечный конкремент, здоровая слизистая оболочка/рак мочевого пузыря), а также методы определения типа и плотности почечных камней на основе оптической спектроскопии.

Методология исследования

Для решения задач использовались экспериментальные стенды с различными методами оптической спектроскопии.

При измерениях во время лазерной литотрипсии применялся метод СДО в видимом диапазоне (400-700 нм), а также производилась разметка данных на основе анализа видеопоследовательности с камеры эндоскопа.

Для *ex vivo* исследования почечных камней различного состава применялась установка, совмещающая флуоресцентную спектроскопию (трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции, диапазон сканирования 280-480 нм) и СДО (400-700 нм). Состав камней верифицировался методом ИК-Фурье спектроскопии. Референсным методом для определения плотности являлась компьютерная томография.

При измерениях тканей мочевого пузыря *in vivo* использовалась мультимодальная установка с волоконным зондом, объединяющая четыре метода: СДО (400-700 нм), флуоресцентную спектроскопию в видимом и ИК-диапазонах, а также спектроскопию комбинационного рассеяния в области 2800-3600 см⁻¹.

Для построения моделей классификации типа ткани и состава почечных камней применялись методы машинного обучения. Обработка данных выполнена на языке программирования Python.

Научная новизна работы

1. Впервые на основе СДО предложен способ определения типа ткани (слизистая/почечный камень) перед оптоволоконном, который применим во время лазерной литотрипсии и может быть встроен непосредственно в лазерный аппарат, с помощью которого осуществляется операция.
2. Впервые был разработан метод определения состава и плотности почечных конкрементов на основе одновременного использования СДО и флуоресцентной спектроскопии (трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции), который совместим с волоконным зондом.
3. Объяснен механизм формирования флуоресценции почечных камней на основе модели гетерогенной системы флуорофоров.
4. Впервые был исследован оптический отклик от здоровых и опухолевых тканей мочевого пузыря *in vivo* одновременно при помощи нескольких методов оптической спектроскопии: флуоресцентной спектроскопии в видимом и ИК-диапазонах, СДО и спектроскопии КР.
5. Впервые создана модель для определения опухолевой и здоровой тканей мочевого пузыря *in vivo* с использованием одножильного многомодового оптоволоконна, которая использует спектры СДО и интенсивность флуоресценции в видимом диапазоне.
6. Впервые установлен механизм формирования флуоресцентного отклика в видимом диапазоне от опухолевой ткани мочевого пузыря *in vivo*.

Фундаментальная значимость

Фундаментальная значимость полученных результатов состоит в развитии методов оптической спектроскопии с использованием эндогенного контраста для интраоперационной диагностики в области урологии, а именно в интраоперационном обнаружении рака мочевого пузыря, детектировании различных типов тканей во время лазерной литотрипсии *in vivo*.

Практическая значимость

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что разработанные алгоритмы интраоперационного определения типа ткани перед оптоволоконном на основе методов оптической спектроскопии могут быть внедрены в лазерные аппараты, предназначенные для использования в различных областях открытой и эндоскопической хирургии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анализ спектров оптической плотности в диапазоне 400-700 нм позволяет дискриминировать почечный камень и мягкую ткань во время лазерной литотрипсии с быстродействием 10 мс и точностью 93% для камня и мягкой ткани.
2. Комбинация спектроскопии диффузного отражения в диапазоне 450-600 нм и измерения трехмерных спектров возбуждения-эмиссии флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}}=280-480$ нм с шагом 20 нм, $\lambda_{\text{эм}}=500-800$ нм) позволяет определять один из трех типов почечных конкрементов (урат, оксалат, гидроксиапатит) *ex vivo* со средней точностью определения каждого класса 92% (f1-мера), а также процентное содержание данных веществ с относительной ошибкой 11%, 27% и 24% для урата, оксалата и гидроксиапатита, а также плотность со средней абсолютной ошибкой 290 единиц Хаунсфилда. При этом механизм формирования флуоресценции связан с наличием окисленных органических молекул в минеральной матрице конкремента, образующих гетерогенную систему флуорофоров.
3. Модель на основе логистической регрессии, использующая в качестве входных параметров интенсивность флуоресценции при возбуждении на длине волны 405 нм, а также степень оксигенации, полный гемоглобин и параметры светорассеяния, оцененные из спектров эффективной оптической плотности, позволяет определить здоровую и раковую ткань мочевого пузыря *in vivo* с точностями 78 и 91% соответственно. При этом пониженный сигнал флуоресценции в области опухоли связан не с поглощением накачки гемоглобином, а с изменением вклада клеток эпителия в детектируемый сигнал.

Достоверность результатов

Достоверность результатов подтверждается их повторяемостью и воспроизводимостью, достигнутыми благодаря применению современного лабораторного оборудования и корректных методов анализа данных. Основные положения диссертационной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Апробация результатов

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 8 докладах на российских и международных конференциях: Всероссийская научная конференция с международным участием «Невская фотоника» (Санкт-Петербург, Россия, 2023, 2025), Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Флуоресценция для биомедицины» (Нижний Новгород, Россия, 2024), Международный молодежный научный форум «РадМед» (Москва, Россия, 2025), Всероссийская научная конференция МФТИ (Москва, Россия, 2023), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов (Москва, Россия, 2021, 2023, 2024).

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 перед списком литературы.

Личный вклад автора

Все 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 133 страницы, 43 иллюстрации, 4 таблицы и 126 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ 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. Приводится краткое содержание работы.

В **первой главе** представлен обзор литературы, посвященный методам интраоперационной оптической диагностики в урологии. Рассмотрены оптические свойства здоровых и патологических тканей мочевыделительной системы. Особое внимание уделено существующим методам оптической спектроскопии для интраоперационной диагностики рака мочевого пузыря и оптической навигации при лазерной литотрипсии.

Во **второй главе** была разработана система распознавания типа ткани (мягкая ткань/почечный камень) перед хирургическим оптоволоконном на основе метода СДО с перспективой интеграции в коммерческие хирургические лазерные системы. Для этого были проведены эксперименты *in vivo*, в ходе которых был собран оптический отклик от мягких тканей и почечных конкрементов в ходе выполнения лазерной литотрипсии, а затем были разработаны классификационные модели, способные определять на основе спектров диффузного отражения, какая ткань находится перед оптоволоконном, в режиме реального времени.

Для регистрации спектров отражения использовалась конфигурация измерений, изображенная на рисунке 1. Оптическая часть тулиевого лазерного аппарата была модифицирована: с помощью светоделителя часть спектра и небольшая доля отраженного ИК-излучения направлялись на внешний порт системы. Данный порт использовался для подключения специально разработанной оптической схемы через оптическое волокно для регистрации спектров, отраженных от участка ткани перед волокном. В качестве источника света использовался осветитель уретероскопа. Спектры регистрировались между импульсами ИК-лазера, для этого была реализована система внешней синхронизации спектрометра. Для синхронизации записанных спектров с видео использовалась серия импульсов диодного лазера ($\lambda=405$ нм) фиксированной длительности.

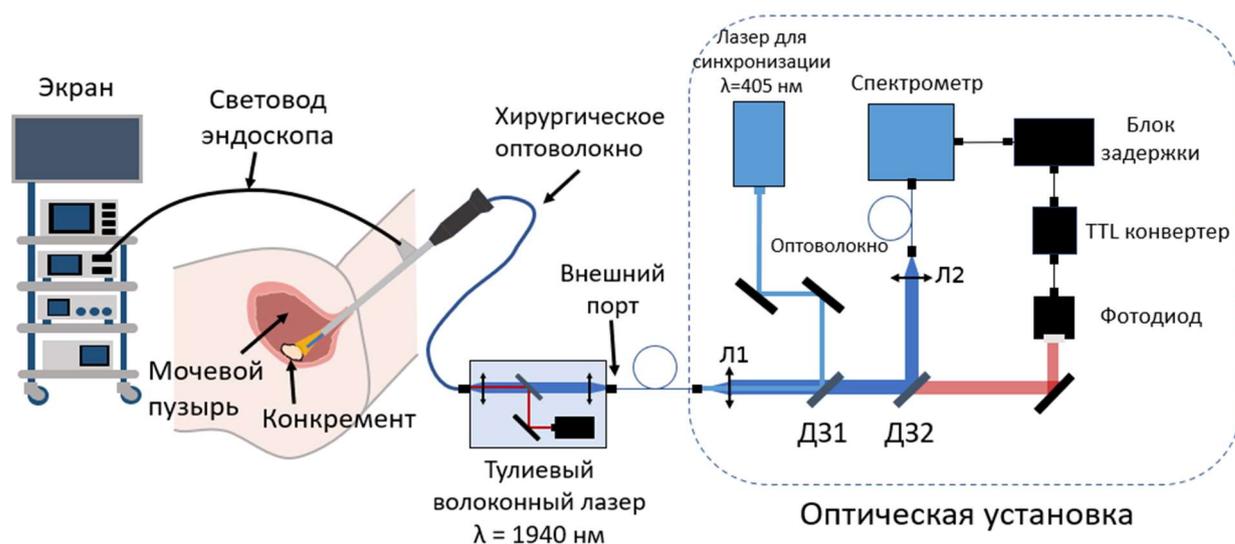


Рисунок 1. – Схема экспериментальной установки для измерения спектров диффузного отражения во время лазерной литотрипсии *in vivo* (показана для измерений в мочевом пузыре). *Л* – линза, *ДЗ* – дихроичное зеркало.

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

$$OD(\lambda) = -\log_{10} \left(\frac{I(\lambda) - I_{dark}(\lambda)}{I_{ref}(\lambda) - I_{dark}(\lambda)} \right), \quad (1)$$

где $I(\lambda)$ – спектральный сигнал, отраженный от ткани; $I_{ref}(\lambda)$ – референсный спектр, измеренный от белого стандарта; $I_{dark}(\lambda)$ – фоновый спектр, связанный с темновым шумом спектрометра.

Измерения были проведены на 22 операциях на пациентах с мочекаменной болезнью. На рисунке 2 представлены усредненные спектры эффективной оптической плотности по всем операциям (рисунок 2А) в моменты, когда волокно направлено на камень (рисунок 2Б), неповрежденную мягкую ткань (рисунок 2В), а также случаи, в которых возникает сложность правильной идентификации типа ткани – коагулированная мягкая ткань (поврежденная во время подачи ИК излучения) (рисунок 2Г) и кровотечение на фоне камня (рисунок 2Д). Спектры оптической плотности от камня и неповрежденной ткани различаются в видимом диапазоне из-за наличия полосы поглощения гемоглобина (500-620 нм) в спектрах слизистой. У коагулированной ткани данный пик выражен слабее. При кровотечении на фоне камня поглощение гемоглобина также проявляется, но его правый максимум (около 575 нм) ниже, чем у неповрежденной ткани. Это позволяет различить неповрежденную мягкую ткань, коагулированную ткань, камень и кровотечение.

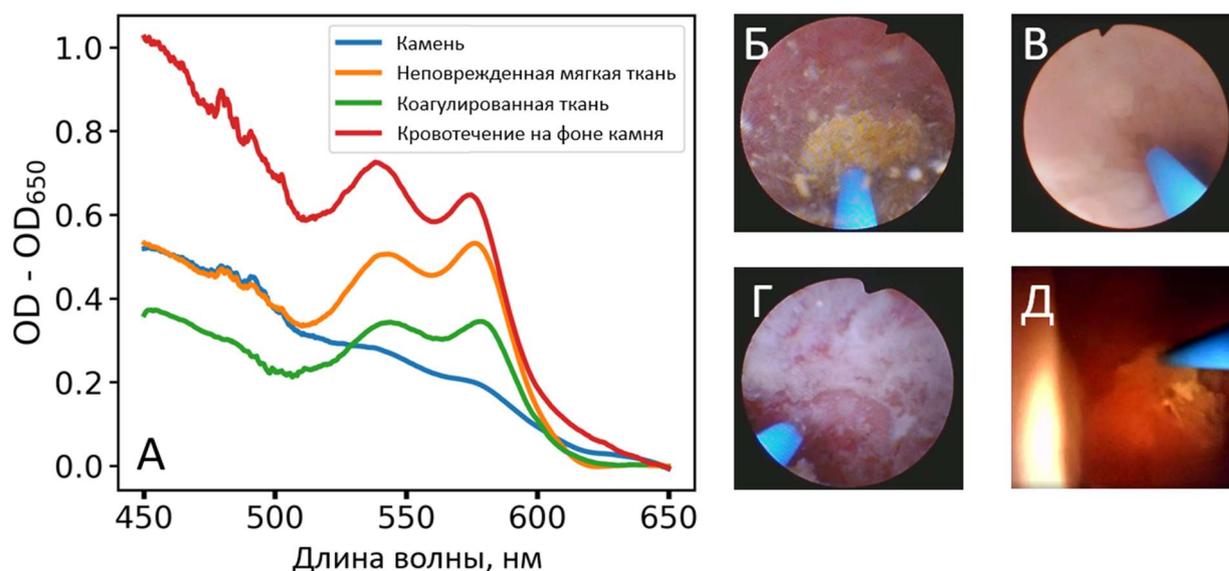


Рисунок 2. – А) Усредненные спектры оптической плотности по всем операциям в моменты, когда волокно направлено на камень, неповрежденную мягкую ткань, коагулированную мягкую ткань и на кровотечение на фоне камня. Б)-Д) Кадры видеопоследовательности с камеры уретроскопа, где волокно направлено на: камень (Б), неповрежденную слизистую (В), коагулированную слизистую (Г), кровотечение на фоне камня (Д).

Для предсказания типа объекта перед волокном использовались две модели, использующие значения оптической плотности в спектральной области 450-650 нм: логистическая регрессия с анализом главных компонент для снижения размерности (PCA+LogReg) и линейный дискриминантный анализ (LDA). В таблице 1 показаны значения точности определения объектов перед волокном, полученные с помощью данных моделей. Итоговые метрики чувствительности (точности определения мягкой ткани) и специфичности (точности определения камня) рассчитаны как среднее арифметическое и стандартное отклонение по отдельным операциям. Кроме того, качество классификации также оценивалось по значению AUC (area under curve) - площади под ROC-кривой (Receiver operating characteristic curve).

При обучении и тестировании на данных, не включавших кровотечение на фоне камня и коагулированную ткань, значение AUC для обеих моделей составило 0.99, что указывает на высокое качество классификации (таблица 1). При добавлении к данным кровотечений на фоне камня и коагулированной ткани площади под ROC-кривой для моделей PCA+LogReg и LDA составили 0.96 и 0.97 соответственно, что немного ниже результатов на моделях, использующих только сигнал от неповрежденной мягкой ткани и камней без кровотечения. Лучшее качество показала модель LDA, где точность определения мягкой ткани составила $93 \pm 9\%$ и точность определения камня

также составила 93±9% при достаточно высокой точности определения коагулированной ткани и кровотечений на фоне камня.

Таблица 1. Качество классификации на всех операциях для моделей, определяющих мягкую ткань и конкременты.

Модель	Точность определения мягкой ткани	Точность определения конкрементов	Точность определения коагулированной ткани	Точность определения кровотечения на фоне камня	AUC
PCA + LogReg	94±8%	96±4%	-	-	0.99
LDA	90±12%	97±3%	-	-	0.99
PCA + LogReg с кровотечениями и коагулированными тканями	94±8%	88±12%	72±27%	71±30%	0.96
LDA с кровотечениями и коагулированными тканями	93±9%	93±9%	67±30%	80±29%	0.97

На рисунке 3 изображена работа алгоритма PCA+LogReg, обученном на мягкой ткани и конкрементах, включающих в себя коагулированную ткань и кровотечения на фоне ткани. В данном промежутке времени волокно сначала направлено на конкремент (момент Б), затем происходит смещение волокна на мягкую ткань (момент В) и обратное возвращение волокна на камень (момент Г). На зависимости от времени значений линейной предикторной функции видно при этом, что алгоритм быстро реагирует на изменение объекта перед оптоволоконном.

Разработанная система автоматического определения типа ткани полезна при лазерной литотрипсии в узком мочеточнике, где высок риск повреждения тканей, а также при использовании гибкого уретроскопа при дроблении камня в почке, для предотвращения травм от смещения камня при дыхании (рисунок 4). Система встроена в тулиевый лазерный аппарат Urolase+ («VPG Laserone», Россия).

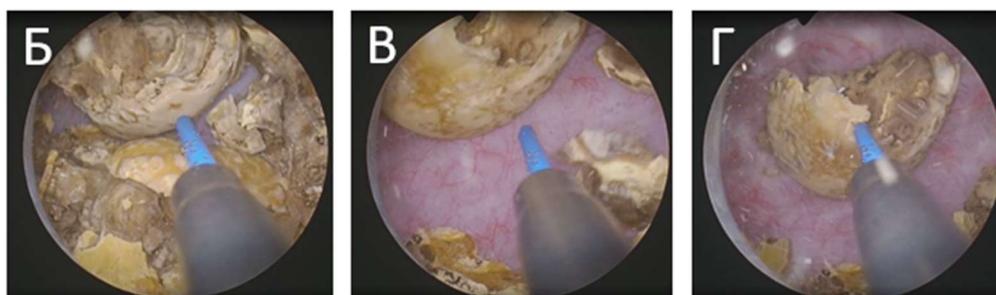
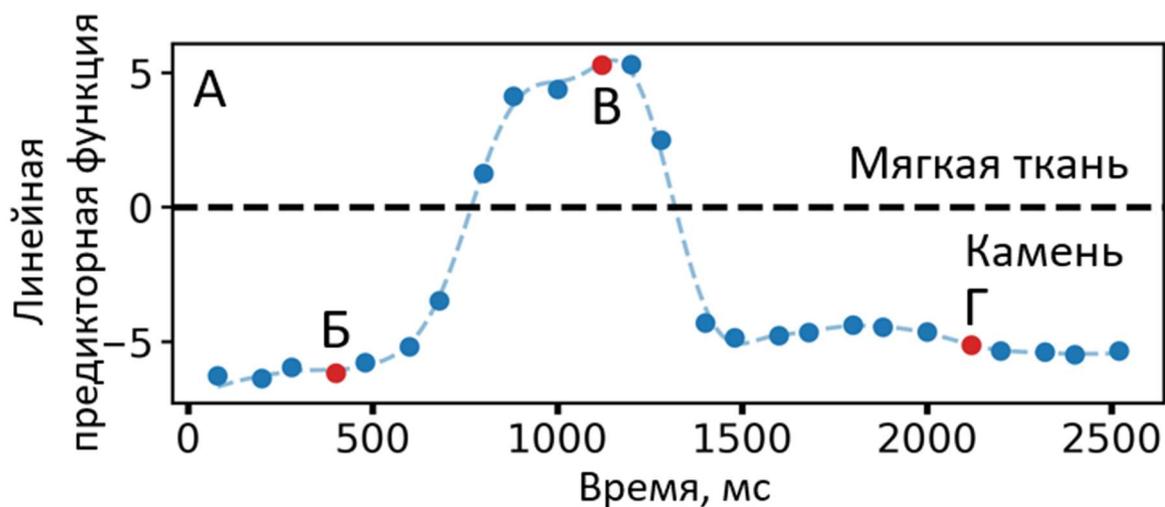


Рисунок 3 – Пример работы алгоритма PCA+LogReg во время дробления камня в мочевом пузыре. А) Зависимость линейной предикторной функции от времени. Б)-Г) Эндоскопические изображения, соответствующие моментам на панели А) (отмечены красными точками и соответствующими буквами).

В **третьей главе** изучается возможность применения метода СДО и флуоресцентной спектроскопии (трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции при возбуждении на длинах волн 280-480 нм с шагом 20 нм) для определения состава и плотности почечных камней в условиях, приближенных к интраоперационным. На основе оптических измерений конкрементов *ex vivo* была создана классификационная модель, дифференцирующая три наиболее распространенных типа конкрементов (уратные, оксалатные и гидроксипатитовые), а также предсказывающая их плотность.

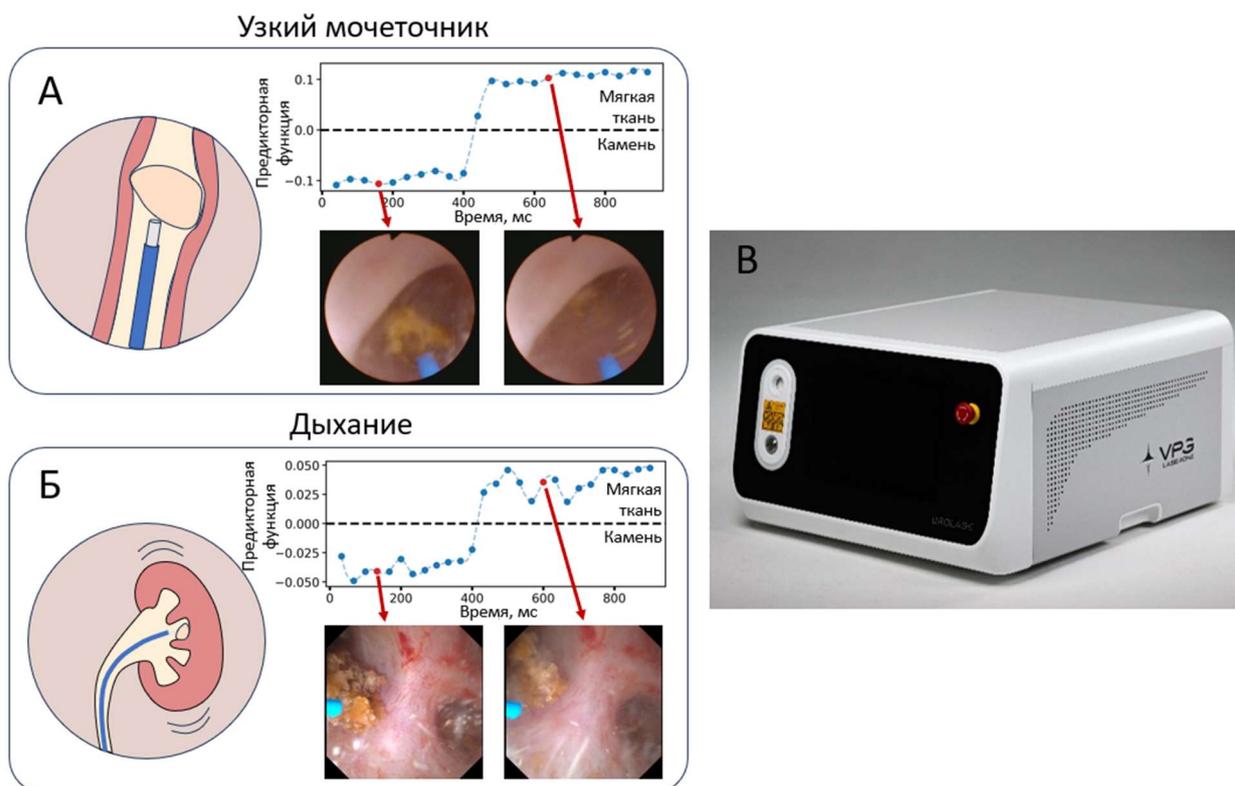


Рисунок 4. – А-Б) Примеры использования оптического датчика для определения типа ткани во время лазерной литотрипсии: узкий мочеточник (диаметр сердцевины волокна 365 мкм, параметры лазера: средняя мощность 8 Вт, энергия импульса 0.4 Дж, частота 20 Гц) (А) и движение почки из-за дыхания пациента (диаметр сердцевины волокна 200 мкм, параметры лазера: средняя мощность 4.8 Вт, энергия импульса 0.3 Дж, частота 16 Гц) (Б). В) Тулиевый волоконный лазер Urolase+ (НТО «ИРЭ-Полюс») со встроенным датчиком ткани.

На рисунке 5 изображены характерные спектры флуоресценции от почечных камней трех типов для длин волн возбуждения, демонстрирующих наибольшие межгрупповые отличия, а также трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции для каждого типа конкремента. Флуоресцентные спектры уратных камней отличаются смещением максимума эмиссии в длинноволновую область, а оксалатных — наличием характерного вторичного пика при $\lambda_{\text{возб}}=420$ нм и $\lambda_{\text{эм}}=620$ нм, что позволяет их различать. Источником сигнала флуоресценции от почечных конкрементов являются пигменты и органические макромолекулы. В частности, для уратных камней окисление и накопление мочевой кислоты может приводить к более интенсивной флуоресценции и смещенному максимуму эмиссии флуоресценции.

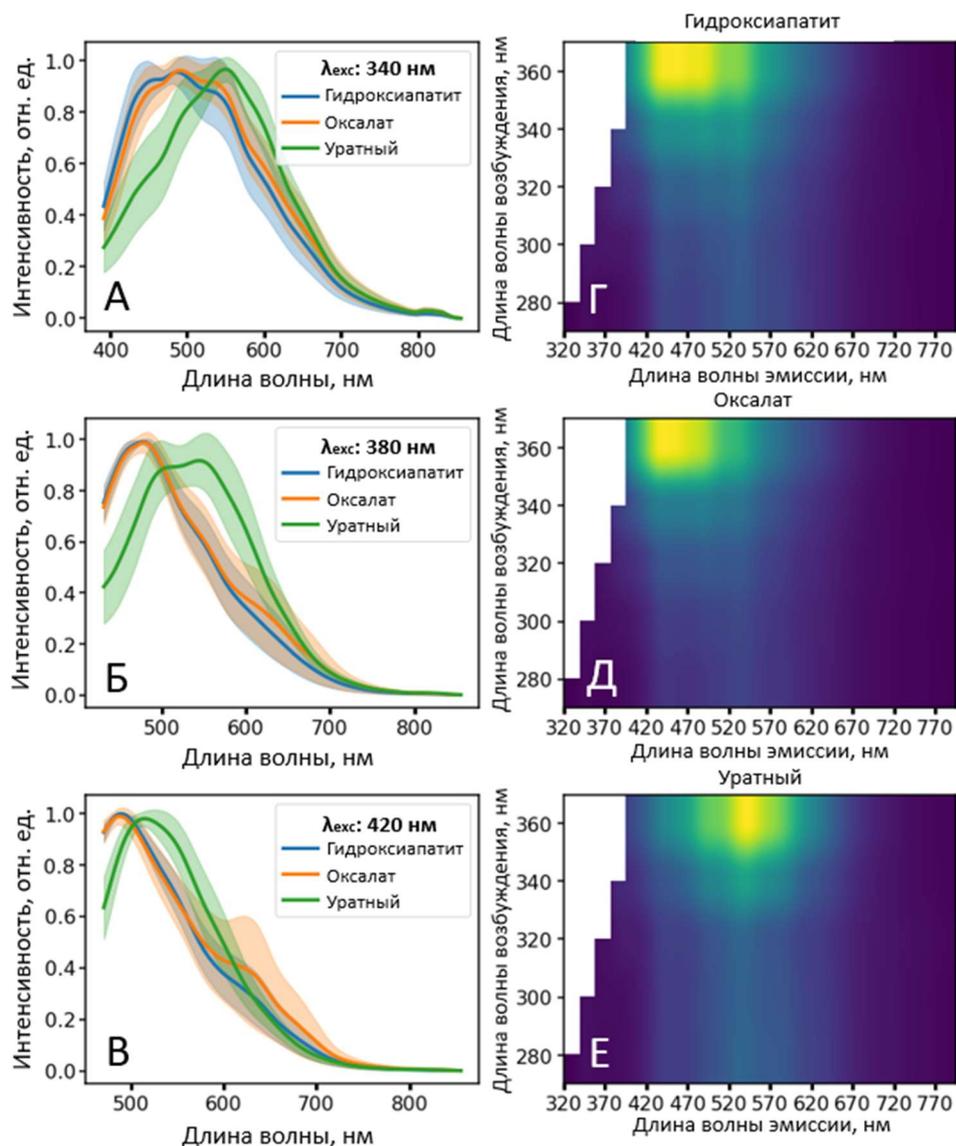


Рисунок 5. – А)-В) Нормированные усредненные спектры флуоресценции для трех типов конкрементов при возбуждении на длинах волн 340 нм (А), 380 нм (Б) и 420 нм (В) соответственно. Полупрозрачные области показывают величину стандартного отклонения. Г)-Е) Характерные трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции для трех типов камней: гидроксиапатит (Г), оксалат (Д), уратный камень (Е).

Обработка спектров СДО производилась по формуле (1). На рисунке 6А представлены усредненные спектры эффективной оптической плотности от гидроксиапатитов, оксалатов и уратных камней. Средний наклон спектров оптической плотности ($OD_{450} - OD_{600}$) уратных камней в пределах межквартильного размаха значительно больше, чем у спектров камней других типов (рисунок 6Б), что связано с их преимущественно желтым цветом по сравнению с остальными конкрементами (рисунок 6В).

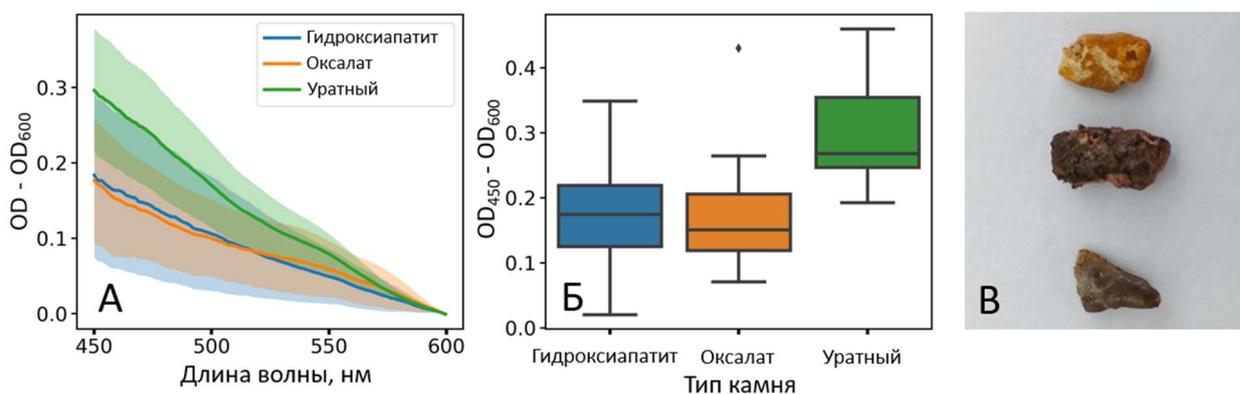


Рисунок 6. – А) Усредненные спектры эффективной оптической плотности для трех типов камней с вычитанием значения на длине волны 600 нм. Полупрозрачные области обозначают величину стандартного отклонения. Б) Диаграммы размаха наклона спектров оптической плотности для трех типов конкрементов. В) Характерный внешний вид уратного конкремента, оксалата и гидроксиапатита (сверху вниз соответственно).

На основе трехмерных матриц возбуждения-эмиссии флуоресценции и спектров эффективной оптической плотности всех собранных конкрементов была построена математическая модель, предсказывающая доминирующий тип камня (>50%): гидроксиапатит, оксалат или урат. Алгоритм базировался на понижении размерности с помощью метода главных компонент и модели случайных лесов. Истинный тип каждого почечного камня определялся методом ИК спектроскопии с Фурье преобразованием [8]. Значение средней точности определения каждого класса (метрика f1-score) для классификации по трёхмерным спектрам флуоресценции составило 87%. При добавлении спектров диффузного отражения точность достигла 92%.

Так как почечные камни часто имеют смешанный состав, была также построена математическая модель, позволяющая определять процентное содержание оксалата, гидроксиапатита и урата в камнях. Относительная ошибка для предсказания концентраций оксалата, урата и гидроксиапатита составили 27%, 11% и 24% соответственно.

Для предсказания плотности конкрементов использовались результаты измерений спектров СДО и спектров флуоресценции для 76 камней размером больше 5 мм. В качестве референсного метода использовались результаты, полученные с помощью компьютерной томографии. Средняя абсолютная ошибка определения плотности конкрементов составила 290 единиц Хаунсфилда, что сопоставимо с погрешностью метода компьютерной томографии.

Предложенная схема измерений адаптируема для эндоскопических операций, требуя лишь минимальной модификации оборудования.

Совместное использование спектроскопии диффузного отражения и флуоресцентной спектроскопии позволяет провести экспресс-анализ состава и плотности камня (менее 5 секунд).

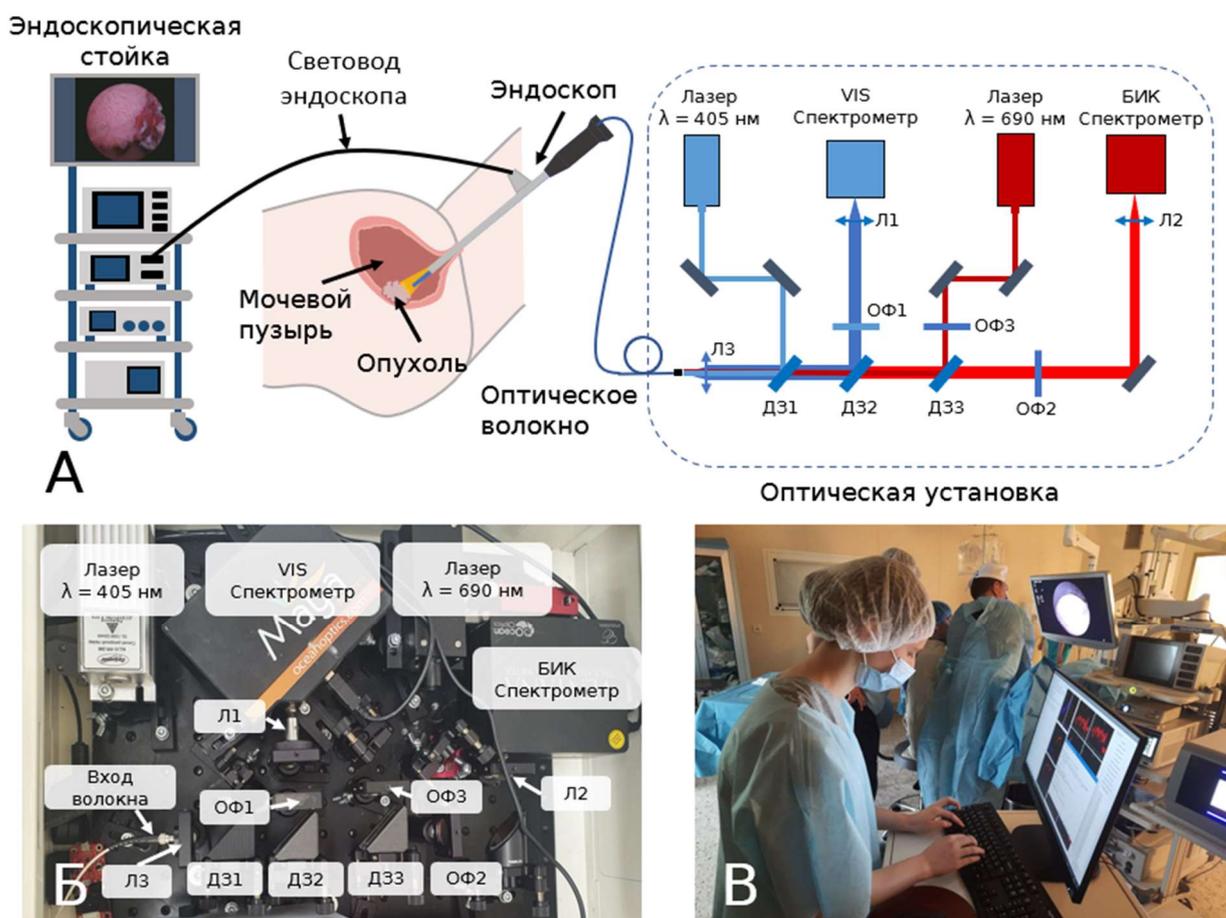


Рисунок 7. – А) Схематическое изображение экспериментальной мультимодальной установки: эндоскоп, вводимый в мочевой пузырь, эндоскопическая стойка и оптическая часть установки в сочетании с оптическим волокном, вставленным в эндоскоп. Б) Фотография оптической части экспериментальной установки. В) Общий вид установки в операционной. ДЗ – дихроичное зеркало, Л – линза, ОФ – оптический фильтр.

В четвертой главе проводится оценка эффективности мультимодальной методики, объединяющей четыре метода оптической спектроскопии: СДО, флуоресцентную спектроскопию в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах, а также спектроскопию комбинационного рассеяния света (КР) в области высоких волновых чисел, для интраоперационного определения новообразований мочевого пузыря во время цистоскопии.

Конфигурация измерений и экспериментальная установка представлены на рисунке 7. В одной оптической установке были реализованы названные выше методы оптической спектроскопии.

Измерения здоровых участков и участков с подозрением на опухоль *in vivo* проводились у 21 пациента. Типичные спектры, полученные каждым из методов, и вид тканей изображены на рисунке 8.

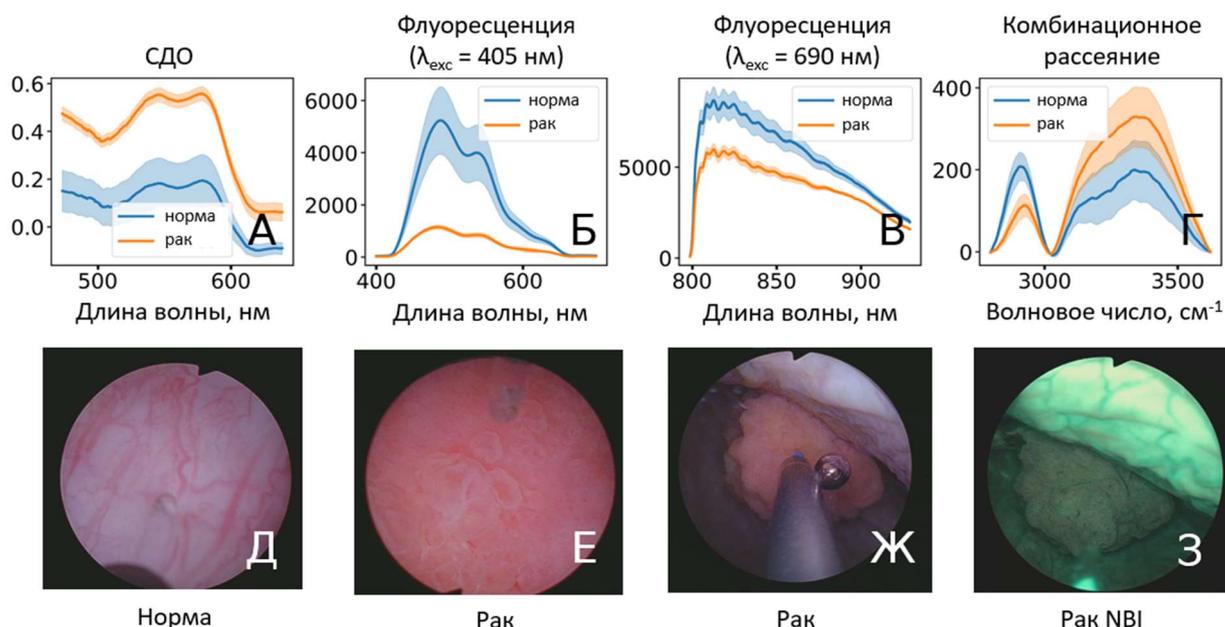


Рисунок 8. – А)-Г) Типичные спектры здоровой и раковой тканей, измеренных с помощью методов спектроскопии диффузного отражения (А), флуоресцентной спектроскопии с возбуждением на длине волны 405 нм (Б) и 690 нм (В), рамановской спектроскопии (Г). (Д-З) Изображения с камеры эндоскопа различных типов тканей мочевого пузыря: здоровая ткань (Д), инфильтрующий рак (Е), экзофитный рак (Ж), экзофитный рак в подсветке NBI (З).

На рисунке 9 изображены результаты, полученные с помощью метода СДО. Рассчитанные по формуле 1 спектры эффективной оптической плотности методом наименьших квадратов аппроксимировались суммой известных из литературы спектров поглощения окси- и дезоксигемоглобина, а также учитывалась прямая, отвечающая за рассеяние (рисунок 9В):

$OD_{model}(\lambda, a_{HbO_2}, b_{Hb}, c_s, d_s) = a_{HbO_2}\mu_{HbO}(\lambda) + b_{Hb}\mu_{Hb}(\lambda) + c_s\lambda + d_s$, (2)
 где μ_{HbO_2} , μ_{Hb} – коэффициенты поглощения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, a_{HbO_2} , b_{Hb} – индексы оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, c_s , d_s – индексы рассеяния. Такое приближение возможно [9], поскольку в данном диапазоне вклад остальных хромофоров

незначителен. Индексы общего гемоглобина, оксигенации и рассеяния рассчитывались как $a_{HbO_2} + b_{Hb}$, $a_{HbO_2}/(a_{HbO_2} + b_{Hb})$ и $c_s * 550 + d_s$, соответственно. Кроме того, чтобы учесть вариабельность здоровых тканей между пациентами, данные индексы нормировались на медианное значение индекса здоровой ткани для каждого пациента.

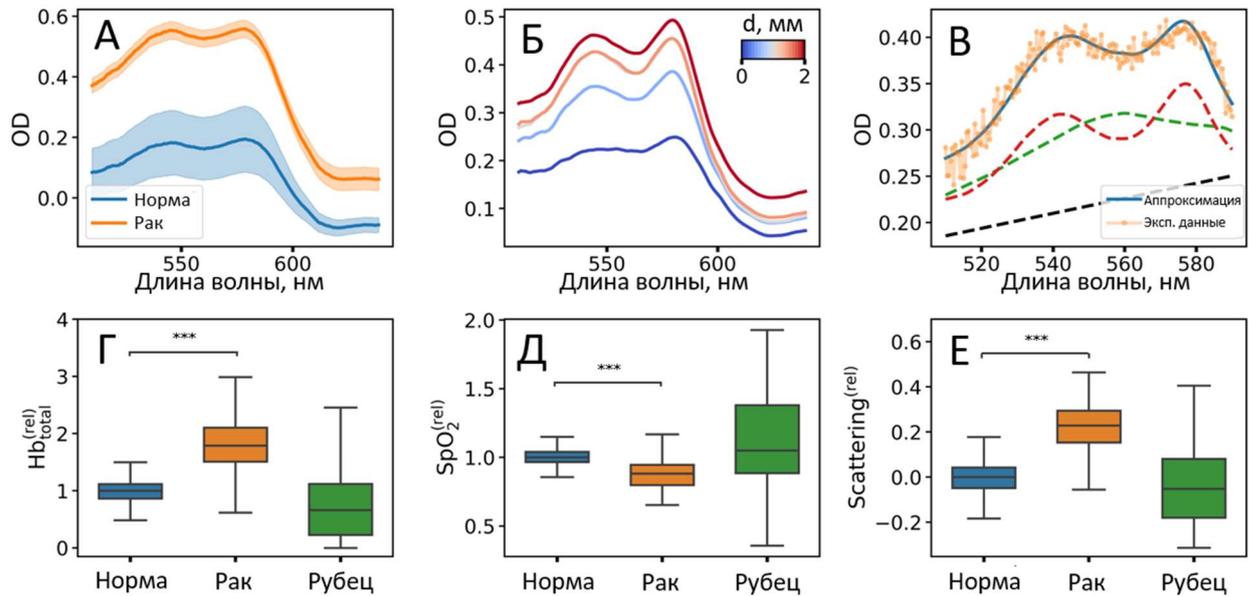


Рисунок 9. – А) Усредненные спектры эффективной оптической плотности для здоровой и опухолевой ткани мочевого пузыря, измеренные у одного из пациентов. Полупрозрачные области обозначают стандартное отклонение. Б) Спектры эффективной оптической плотности здоровой ткани при различных расстояниях между волокном и тканью. В) Разложение экспериментальных спектров эффективной оптической плотности (оранжевые точки) на сумму спектров поглощения дезокси- (зеленая пунктирная линия) и оксигемоглобина (красная пунктирная линия) и компоненты рассеяния (черная пунктирная линия). Г)-Е) Диаграммы размаха относительных показателей общего гемоглобина $Hb_{total}^{(rel)}$ (Г), оксигенации $SpO_2^{(rel)}$ (Д) и рассеяния $scattering^{(rel)}$ (Е) для здоровой, опухолевой ткани и рубцов. Значения усреднены для 21 пациента.

Для опухолевой ткани по сравнению со здоровой наблюдались повышенный относительный индекс общего гемоглобина $Hb_{total}^{(rel)}$, (рисунок 9Г), пониженный относительный индекс оксигенации $SpO_2^{(rel)}$ (рисунок 9Д) и повышенный относительный индекс рассеяния $Scattering^{(rel)}$ (рисунок 9Е). Повышенная васкуляризация характерна для опухолей [10], что объясняет увеличенное содержание гемоглобина. Часто наблюдаемая гипоксия в крупных новообразованиях объясняет сниженный индекс оксигенации [11].

Увеличенное рассеяние света связано с аномальными размерами и формой ядер раковых клеток. Кроме того, была построена модель логистической регрессии, которая относит ткань к здоровой либо раковой, на основе трех данных признаков. Точности определения раковой ткани (чувствительность) и здоровой ткани (специфичность), рассчитанные с помощью погрупповой кросс-валидации, где группа – это одна операция, составили 78 и 91% соответственно, а значение AUC составило 0.97, что говорит о высоком качестве классификации. При этом точность определения рубцовой ткани как здоровой составила 79.5% и точность распознавания участков воспаления как злокачественных составила 62.8%.

Для раковых тканей также характерна более низкая интенсивность флуоресценции в видимом диапазоне (рисунок 10А). При этом было показано, что пониженная интенсивность не связана с повышенным содержанием гемоглобина в опухоли, так как антикорреляция между интенсивностью флуоресценции и оценкой полного гемоглобина не наблюдалась. Снижение интенсивности флуоресценции в раковой ткани может быть связано с утолщением эпителия и изменением клеточного метаболизма.

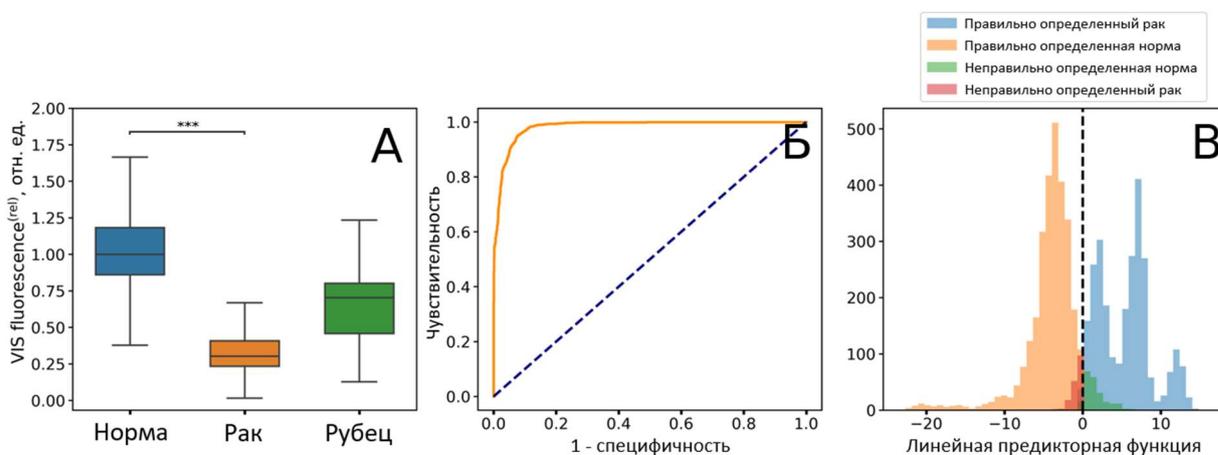


Рисунок 10. – (А) Диаграммы размаха относительной интенсивности видимой флуоресценции здоровой ткани, опухоли и рубцовой ткани. Б), В). Результаты классификации здоровых и раковых тканей с использованием четырех признаков (относительные показатели общего гемоглобина $Hb_{total}^{(rel)}$, оксигенации $SpO_2^{(rel)}$, рассеяния $Scattering^{(rel)}$ и интенсивности видимой флуоресценции). (Б) ROC-кривая, $AUC=0.98$. (В) Гистограмма значений линейной предикторной функции для измерений раковой и здоровой ткани.

При добавлении относительной интенсивности видимой флуоресценции к признакам $Hb_{total}^{(rel)}, SpO_2^{(rel)}, Scattering^{(rel)}$ наблюдается незначительное улучшение точностей классификации: значение AUC возрастает до 0.98,

чувствительность и специфичность равны 78% и 91% соответственно (рисунок 10Б-В). При этом точность определения рубцовой ткани как здоровой вырастает значительно – до 96.5%. Таким образом, разработанный алгоритм помимо определения первичной опухоли может быть также полезен при повторных цистоскопиях для обследования послеоперационной области на предмет рецидива опухоли.

Интенсивность БИК флуоресценции демонстрирует значительно меньший контраст между раковой и здоровой тканями по сравнению с флуоресценцией в видимом диапазоне. При использовании только значения относительной интенсивности флуоресценции в БИК диапазоне в качестве входного параметра для модели, прогнозирующей тип ткани (здоровая или опухолевая), значение AUC составило 0.686. По результатам, полученным с помощью спектроскопии КР, отличий между здоровой и раковой тканями не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключение диссертации содержит формулировку основных результатов и выводов, полученных в ходе работы:

- На основе спектроскопии диффузного отражения разработан алгоритм для автоматического распознавания типа ткани (почечный камень или слизистая оболочка) в режиме реального времени во время лазерной литотрипсии. Точности определения мягкой ткани и камня составили по 93%.
- Показано, что модель для распознавания типа ткани перед оптоволоконном по спектрам оптической плотности способна правильно определять не только неповрежденную мягкую ткань и камень, но и более сложные случаи, такие как коагулированная ткань и кровотечение на фоне камня с точностями соответственно 67 и 80%.
- Разработанный алгоритм распознавания типа ткани перед оптоволоконном и автоматического прекращения подачи излучения при наведении на слизистую был встроен в клинический лазерный аппарат.
- Показано, что трехмерные матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции отличаются у уратных, оксалатных и гидроксипатитовых камней. Спектры флуоресценции уратных камней отличаются смещением максимума эмиссии в длинноволновую область, а оксалатных – наличием характерного вторичного пика при $\lambda_{\text{возб}}=420$ нм и $\lambda_{\text{эм}}=620$ нм. При этом механизм формирования флуоресценции связан

с наличием окисленных органических молекул в минеральной матрице конкремента, образующих гетерогенную систему флуорофоров.

- Была разработана математическая модель, которая по данным СДО и трехмерным матрицам возбуждения-эмиссии флуоресценции при использовании ИК-Фурье спектроскопии в качестве референсного метода, определяет доминирующий тип почечного камня (урат, оксалат, гидроксиапатит) перед оптоволоконном с точностью 92% (f1-мера), а также процентное содержание данных веществ с относительной ошибкой 11%, 27% и 24% для урата, оксалата и гидроксиапатита соответственно. Данная модель также определяет плотность почечных камней со средней абсолютной ошибкой 290 единиц Хаунсфилда.
- Проведена сравнительная оценка вклада различных методов оптической спектроскопии в диагностику рака мочевого пузыря *in vivo*. Установлено, что флуоресцентная спектроскопия в БИК-диапазоне и спектроскопия КР в области высоких волновых чисел в условиях цистоскопии демонстрируют низкий диагностический контраст (AUC для БИК-флуоресценции = 0.686). Наибольший вклад вносят спектроскопия диффузного отражения и флуоресценция в видимом диапазоне, что обосновывает оптимальный выбор методов для диагностической системы, которую можно встроить в лазерный аппарат.
- На раковой ткани наблюдался повышенный индекс полного гемоглобина, пониженная степень оксигенации и повышенный индекс рассеяния. Кроме того, наблюдалась пониженная интенсивность флуоресценции в видимом диапазоне от опухолевой ткани, которая связана с изменением вклада клеток эпителия в детектируемый сигнал.
- Была разработана модель, которая по данным СДО и флуоресцентной спектроскопии в видимом диапазоне способна определять раковую и здоровую ткань *in vivo* с точностями 78 и 91% соответственно. Алгоритм также показал способность с высокой точностью (96.5%) отличать послеоперационные рубцы от опухолевой ткани.
- Показано, что разработанный метод определения степени оксигенации и содержания полного гемоглобина на основе СДО также эффективен для определения жизнеспособности других тканей во время операции.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Будылин Г.С., **Злобина Н.В. (Корнева Н.В.)**, Давыдов Д.А., Армаганов А.Г., Фадеев В.В., Сысоев Н.Н., Камалов А.А. *Биомедицинская фотоника в задачах интраоперационной диагностики: обзор возможностей и клинических применений* // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия, 2022, № 6, С. 3–18. Импакт-фактор 0,125 (РИНЦ). EDN: OUNHXI. Общий объем статьи = 2 п.л., личный вклад = 0,3 п.л.

Переводная версия: Shirshin E.A., Yakimov B.P., Budylin G.S., **Zlobina N.V. (Korneva N.V.)**, Davydov D.A., Armaganov A.G., Fadeev V.V., Sysoev N.N., Kamalov A.A. *Biomedical photonics for intraoperative diagnostics: review of capabilities and clinical applications* // Moscow University Physics Bulletin, 2022, Vol. 77, No. 6, P. 777–800. Импакт-фактор 0,4 (JIF). EDN: AHUEXU. Общий объем статьи = 2 п.л., личный вклад = 0,3 п.л.

2. Tseregordtseva P.S., Budylin G.S., **Zlobina N.V. (Korneva N.V.)**, Gevorkyan Z.A., Filatova D.A., Tsigura D.A., Armaganov A.G., Strigunov A.A., Nesterova O.Y., Kamalov D.M., Afanasyevskaya E.V., Mershina E.A., Sorokin N.I., Sinitsyn V.E., Kamalov A.A., Shirshin E.A. *Multiwavelength fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy for an in situ analysis of kidney stones* // Photonics, 2023, Vol. 10, No. 12, P. 1353. Импакт-фактор 1,9 (JIF). EDN: ESJJOE. Общий объем статьи = 0,638 п.л., личный вклад = 0,5 п.л.
3. **Zlobina N.V. (Korneva N.V.)**, Budylin G.S., Tseregordtseva P.S., Andreeva V.A., Sorokin N.I., Kamalov D.M., Strigunov A.A., Armaganov A.G., Kamalov A.A., Shirshin E.A. *In vivo assessment of bladder cancer with diffuse reflectance and fluorescence spectroscopy: A comparative study* // Lasers in Surgery and Medicine, 2024, Vol. 56, No. 5, P. 496–507. Импакт-фактор 1,9 (JIF). EDN: SBLKVC. Общий объем статьи = 1,425 п.л., личный вклад = 1,1 п.л.
4. Tseregordtseva P., Budylin G., **Korneva N.**, Kim I., Shiriaev S., Yakimov B., Pachuashvili N., Vorotnikov A., Shcherbakova A., Willmon P., Petrov V., Tuchin V., Mokrysheva N., Mahadevan-Jansen A., Urusova L., Shirshin E. *Parathyroid glands viability assessment and identification during surgery with multimodal diffuse reflectance spectroscopy and NIR autofluorescence probe* // Scientific Reports, 2025, Vol. 15, P. 22097. Импакт-фактор 3,9 (JIF). EDN: VASVRT. Общий объем статьи = 0,657 п.л., личный вклад = 0,5 п.л.

5. **Korneva N.**, Budylin G., Tseregorodtseva P., Nikitin D., Andreeva V., Baytsaeva O., Rudomanova P., Musaeva D., Yakupov F., Baranov A., Armaganov A., Gevorkyan Z., Tsigura D., Kamalov D., Nesterova O., Strigunov A., Sorokin N., Kamalov A., Shirshin E. *Optical feedback for safe automatic laser lithotripsy: tissue sensor implementation in a clinical system* // *Lasers in Surgery and Medicine*, 2026, Vol. 58, No. 1, P. 38–48. Импакт-фактор 1,9 (JIF). EDN: NERDFB. Общий объем статьи = 1,338 п.л., личный вклад = 1,1 п.л.

Список цитируемой литературы

1. Boichenko E., Kirsanov D. Optical spectroscopy and chemometrics in intraoperative tumor margin assessment // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2023. Vol. 160. P. 116955.
2. Schlager D. et al. Laser-guided real-time automatic target identification for endoscopic stone lithotripsy: a two-arm in vivo porcine comparison study // *World J. Urol.* 2021. Vol. 39, № 7. P. 2719–2726.
3. Tamosaityte S. et al. Raman spectroscopy as a non-destructive tool to determine the chemical composition of urinary sediments // *Comptes Rendus. Chim.* 2022. Vol. 25, № S1. P. 1–10.
4. Li X. et al. Autofluorescence spectral analysis for detecting urinary stone composition in emulated intraoperative ambient // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2023. Vol. 300. P. 122913.
5. Aaboubout Y. et al. Intraoperative assessment of resection margins by Raman spectroscopy to guide oral cancer surgery // *Analyst. The Royal Society of Chemistry*, 2023. Vol. 148, № 17. P. 4116–4126.
6. Koenig F. et al. Spectroscopic measurement of diffuse reflectance for enhanced detection of bladder carcinoma // *Urology*. 1998. Vol. 51, № 2. P. 342–345.
7. Koenig F. et al. Spectroscopic measurement of diffuse reflectance for enhanced detection of bladder carcinoma // *Urology*. 1998. Vol. 51, № 2. P. 342–345.
8. Kravdal G., Helgø D., Moe M.K. Infrared spectroscopy is the gold standard for kidney stone analysis // *Tidsskr. Den Nor. legeförening*. 2015.
9. Stratonnikov A.A., Loschenov V.B. Evaluation of blood oxygen saturation in vivo from diffuse reflectance spectra // *J. Biomed. Opt.* 2001. Vol. 6, № 4. P. 457–467.

10. Heijblom M. et al. Imaging tumor vascularization for detection and diagnosis of breast cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 10, № 6. P. 607–623.
11. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. Vol. 3, № 6. P. 401–410.