

Отзыв официального оппонента
доктора биологических наук Ширмановой Марины Вадимовны
на диссертационную работу Дрёмина Виктора Владимировича на тему
«Методы оптической визуализации тканевого метаболизма в задачах
биомедицинской диагностики», представленную на соискание ученой
степени доктора физико-математических наук по специальности
1.5.2. – Биофизика

Актуальность темы диссертационной работы

Целью диссертационной работы Дрёмина В.В. является разработка и усовершенствование методов оптической визуализации тканевого метаболизма, направленных на повышение эффективности диагностики и качества анализа данных при исследовании социально значимых заболеваний, включая сахарный диабет, онкологические и нейродегенеративные заболевания.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена тем, что тканевый метаболизм является фундаментальной основой жизнедеятельности тканей и органов, а его нарушения лежат в основе патогенеза широкого спектра заболеваний. Метаболические изменения на клеточном и тканевом уровне сопровождают многие патологические процессы, включая ответ на гипоксию и ишемию, воспаление, опухолевый рост, эндокринные и нейрозаболевания, что делает их раннее выявление и количественную оценку одной из ключевых задач современной медицины.

В настоящее время в клинической практике широко используются методы морфологической и анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ), однако они в ограниченной степени отражают метаболическое состояние тканей. Особый интерес для биомедицинских и клинических задач, связанных с оценкой метаболизма в тканях, представляют оптические методы. В этом контексте диссертация Дрёмина В.В. полностью отвечает современным тенденциям биомедицинской фотоники и клинической диагностики. В диссертации В.В. Дрёмина надежно продемонстрировано, что методы оптической визуализации позволяют получать информацию о перфузии, оксигенации, флуоресцентных и структурных характеристиках тканей, в том числе в условиях *in vivo*, и без введения экзогенных контрастных агентов.

Диссертационное исследование В.В. Дрёмина вносит весомый вклад в развитие мультимодальных оптических технологий и их интеграции с методами численного моделирования и машинного обучения, что открывает принципиально новые возможности для количественной, пространственно-временной и молекулярно-чувствительной оценки тканевого метаболизма.

Высокая значимость представленных исследований подтверждается их выполнением в рамках проектов Российского фонда фундаментальных исследований; проекта Европейского Союза H2020 имени Марии Склодовской-Кюри для постдоков и опытных исследователей; гранта Президента Российской

Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых; проектов Правительства Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

К рассмотрению представлена диссертация Дрёмина В.В., включающая введение, 6 глав, заключение и список литературы из 493 источников, изложенная на 341 странице, содержащая 107 иллюстраций и 9 таблиц.

Во **введении** чётко и содержательно обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту. Автор убедительно демонстрирует, что разработка неинвазивных оптических технологий для комплексной оценки тканевого метаболизма является востребованной задачей современной биофотоники и клинической диагностики.

Первая глава служит фундаментальной теоретической основой всей работы. Это не просто обзор литературы, а системный анализ проблемы. Автор последовательно раскрывает основные компоненты тканевого метаболизма (клеточный метаболизм и кровоток), детально описывает ключевые этапы энергетического обмена (гликолиз, цикл Кребса, окислительное фосфорилирование) и сложные механизмы его регуляции (гормональная, нервная, тканевая). Особое внимание уделено нарушениям метаболизма при различных патологиях (диабет, нейродегенерация, онкология, ишемия), что прямо указывает на области потенциального применения разрабатываемых методов. Наиболее ценным в этой главе является критический анализ современных методов исследования. Представленные подробные таблицы 1.1 и 1.2, сравнивающие методы (ПЭТ, МРТ, масс-спектрометрия, различные оптические технологии) по физическому принципу, параметрам, разрешению, преимуществам и недостаткам, являются очень информативными и полезными. На основе этого анализа автор делает ключевой методологический вывод: ограниченность и недостаточная информативность изолированного применения любого отдельного метода диктует необходимость мультимодального (многопараметрического) подхода. Это становится лейтмотивом всей диссертации, в которой предлагается не один, а комплекс взаимодополняющих оптических технологий: гиперспектральная, поляризационная, флуоресцентная и спекл-контрастная визуализация. Таким образом, первая глава выстраивает чёткую логическую цепочку от фундаментальной проблемы через анализ существующих решений к обоснованию собственного инновационного подхода.

Вторая глава посвящена решению конкретной клинической задачи ранней диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета на примере кожи нижних конечностей. Автор предлагает оригинальный метод поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации, эффективно сочетающий три компонента: 1) регистрацию диффузного

отражения в широком спектральном диапазоне (510-900 нм) для оценки концентрации хромофоров (гемоглобин, меланин); 2) измерение степени остаточной линейной поляризации (DOLP) как маркера структурных изменений коллагенового матрикса кожи, подверженного диабетическому и возрастному ремоделированию; 3) обработку данных с помощью искусственной нейронной сети, обученной на массиве спектров, смоделированных методом Монте-Карло. Такой комплексное решение является сильной стороной работы.

Особого внимания заслуживают разработанные автором численные модели взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями на основе метод Монте-Карло. Они позволили преодолеть ограничения упрощённых аналитических моделей и создать точный инструмент для извлечения из гиперспектральных данных таких параметров, как объёмная доля крови, оксигенация, содержание меланина и толщина эпидермиса кожи.

Экспериментальная часть главы выполнена *in vivo* на пациентах с сахарным диабетом 2 типа и здоровых добровольцах. Полученные результаты показали высокую диагностическую эффективность метода гиперспектральной визуализации. Выявлены статистически значимые различия: снижение оксигенации тканей стопы, увеличение кровенаполнения и повышение DOLP у диабетиков. Предложенный интегральный «индекс поляризации» вместе с параметрами оксигенации и кровенаполнения позволил создать классификатор с высокой диагностической точностью (0,9), чувствительностью (0,95) и специфичностью (0,85). Таким образом, эта часть работы имеет непосредственную практическую ценность.

Третья глава сфокусирована на разработке системы Стокс-поляризационной визуализации и ее применении для диагностики злокачественных опухолей. Разработанный метод Стокс-поляризационной визуализации позволяет регистрировать полный вектор Стокса отражённого от ткани излучения. Метод ориентирован на анализ неокрашенных FFPE-образцов (фиксированных в формалине и залитых в парафин) тканей. Автор предлагает ряд инновационных решений: использование сферы Пуанкаре и 2D поляриметрических карт для визуализации данных, разработку новой поляризационной метрики на основе симметричного разложения матрицы Мюллера, а также применение методов машинного обучения (метод опорных векторов, случайный лес, логистическая регрессия) для классификации тканей. Применимость нового метода показана на образцах рака молочной железы и рака толстой кишки. Ярким результатом является создание алгоритма цифровой гистологии без окрашивания. Кластеризация методом k-средних в пространстве полного вектора Стокса позволила с высокой точностью автоматически сегментировать гистологические срезы, выделяя опухолевые области, строму и жировую ткань. Достигнутая точность классификации открывает путь к автоматизации и ускорению рутинного гистологического анализа.

Четвёртая глава касается исследований метаболических процессов с помощью флуоресцентной визуализации. Эта часть работы включает два

основных направления. Первое – визуализация интенсивности эндогенной флуоресценции флавинов, коллагена, порфиринов при возбуждении светом 455 нм для определения границ опухолей. Эксперименты на *in vivo* модели гепатоцеллюлярной карциномы у мышей показали улучшение контраста по сравнению с визуализацией в белом свете в 6 раз, что демонстрирует потенциал метода для интраоперационного наведения при резекции опухолей.

Второе направление – разработка метода флуоресцентной время-разрешённой визуализации (FLIM) в частотной области. Автор реализует частотно-фазовый подход, измеряя фазовый сдвиг модулированного возбуждающего сигнала (450 нм). Этот метод, применённый к FFPE-образцам рака молочной железы, позволил выявить статистически значимое различие во времени жизни флуоресценции между опухолевой (1.7 ± 1.3 нс) и фиброзной тканью (4.3 ± 1.8 нс) без какого-либо окрашивания. Более того, с помощью широкопольного FLIM автору удалось впервые продемонстрировать различия во времени жизни флуоресценции флавопротеинов в различных отделах мозга крыс и отследить влияние нейромодуляторов на тканевый метаболизм. Эти результаты подчёркивают, что FLIM является мощным инструментом для исследования функционального метаболического состояния тканей, чувствительным к изменениям микроокружения флуорофоров.

Пятая глава посвящена исследованию микроциркуляции крови с помощью лазерной спекл-контрастной визуализации. Основной вклад автора заключается в разработке оригинального метода частотно-временного анализа сигналов на основе вейвлет-преобразования. Это позволило выйти за рамки простой оценки средней скорости перфузии и исследовать осцилляционные компоненты кровотока, которые связаны с различными физиологическими механизмами регуляции (нейрогенный, миогенный, дыхательный, сердечный).

В экспериментальной части исследования, сочетая лазерную спекл-контрастную визуализацию с высокоскоростной видеокапилляроскопией и лазерной доплеровской флоуметрией, автор изучил взаимосвязь скорости движения эритроцитов в отдельном капилляре и тканевой перфузии в базальных условиях и при окклюзии. Предложен оригинальный метод картирования ритмов кровотока, который впервые позволил визуализировать распределение миогенных вазомотий (около 0,1 Гц) в периферических сосудах мозга грызунов. Эта методика открывает новые возможности для фундаментальных исследований механизмов регуляции церебрального и периферического кровотока в норме и при патологии.

Шестая глава решает задачу создания оптических фантомов, в полной мере имитирующих поглощающие, рассеивающие и флуоресцентные свойства биологических тканей. Подобные тестовые объекты необходимы для калибровки аппаратуры, контроля её стабильности, сравнения данных, полученных на разных установках, и валидации алгоритмов обработки. Автор предлагает фантомы на основе поливинилхлорида и полиакриламида, в том числе инновационный эластичный фантом, имитирующий флуоресценцию

флавинов в стромальных тканях. Экспериментально показана их эффективность для калибровки гиперспектральных и поляризационных систем. Эта глава, возможно, менее «эффектна» с точки зрения новых биофизических знаний, но зато имеет большую практическую ценность для разработки и продвижения новых оптических технологий.

В **заключении** приведены систематизированные выводы и рекомендации по применению разработанных методов в биомедицинской практике. Выводы логически вытекают из результатов исследований и отражают достижение поставленных целей.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертации Дрёмина В.В. получены новые, теоретически и экспериментально обоснованные результаты. В частности, разработан ряд новых методов и устройств для оптического биоимиджинга: 1) метод и устройство поляризационно-чувствительной гиперспектральной визуализации, комбинирующий измерения диффузного отражения, поляризации и нейросетевую обработку спектральных данных; 2) метод и устройство Стокс-поляризационной визуализации для цифрового гистологического анализа срезов опухолевых тканей; 3) метод и устройство визуализации эндогенной флуоресценции при возбуждении на длине волны 455 нм для определения в режиме реального времени границ опухолей; метод визуализации времени жизни флуоресценции в частотной области на основе пространственного сканирования, применимый для анализа неокрашенных гистологических образцов; метод широкопольной визуализации времени жизни флуоресценции в частотной области для анализа флавинов в тканях; метод частотно-временного анализа данных лазерной спекл-контрастной визуализации, позволяющий визуализировать регуляторные механизмы кровотока. Выполнена обширная валидация всех разработанных методов и устройств для биомедицинских задач, связанных с диагностикой злокачественных опухолей, диагностикой диабетических осложнений, анализом периферического кровотока, исследованиям метаболизма головного мозга. Также автором созданы новые оптические фантомы биотканей, необходимые для калибровки и стандартизации оптических систем.

Новизна полученных результатов и выполненных разработок подтверждается наличием у автора диссертации патентов (7), свидетельств на регистрацию программ (9) и большого числа публикаций в рецензируемых изданиях, в том числе 27 статей в журналах Q1.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационного исследования Дрёмина В.В. обладают существенной научной и практической значимостью, внося весомый вклад в

развитие биофизики, биофотоники и биомедицинской диагностики.

Научная значимость работы заключается, прежде всего, в последовательном развитии и экспериментальном обосновании концепции мультимодальной оптической диагностики. Автор не просто применяет отдельные методы, а создаёт научную основу для их совместного и взаимодополняющего использования, демонстрируя, что комплексный анализ спектральных, поляризационных, флуоресцентных и динамических характеристик света позволяет получить принципиально новую, целостную картину тканевого метаболизма. В рамках этого подхода были установлены новые фундаментальные корреляции между измеряемыми оптическими параметрами и конкретными патофизиологическими процессами.

Практическая значимость результатов работы состоит в создании прототипов устройств и методик для оптической медицинской диагностики и биоимиджинга. Разработанная портативная гиперспектрально-поляризационная система представляет собой инструмент для ранней неинвазивной диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета, что критически важно для профилактики тяжёлых исходов, таких как синдром диабетической стопы. В онкологии предложенные методы открывают путь к «цифровой гистологии» – быстрому и объективному анализу гистологических препаратов без окрашивания, а также к интраоперационному визуальному наведению для точного определения границ опухоли. Метод частотно-временного анализа спекл-контрастных изображений даёт исследователям и клиницистам уникальный инструмент для неинвазивного изучения механизмов регуляции кровотока при сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях. Флуоресцентные методики, в особенности FLIM, применимы для оценки биохимических процессов в тканях и могут быть использованы как для исследовательских задач, так и потенциально в клинической диагностике.

Следует особо отметить, что значительная доля новых методов и технологий в диссертации Дрёмина В.В. реализована на клиническом материале, а остальные – на адекватных моделях заболеваний у животных, что подчеркивает прикладную направленность работы и высокий потенциал для дальнейшего внедрения в клинику.

Обоснованность и достоверность полученных положений и выводов

Сформулированные в диссертации Дрёмина В.В. научные положения и выводы основаны на результатах собственных теоретических и экспериментальных исследований и убедительно аргументированы. Выдвинутые по результатам исследований положения, выносимые на защиту, и сделанные выводы можно считать в полной мере обоснованными по следующим причинам. 1) Автор диссертации задействовал в своем исследовании широкий набор современных методов, включая методы физической и прикладной оптики, биофотоники, численное моделирование, решение прямых и обратных задач оптики, прикладной математической

статистики, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и кластерного анализа и различных методов машинного обучения. Все результаты, полученные с помощью новых, разработанных автором устройств и оригинальных методик, подтверждены стандартными методами. 2) Экспериментальная часть работы выполнена на обширном материале, включая образцы тканей животных и пациентов, измерения на добровольцах с необходимыми контролями и достаточным числом повторностей. Полученные экспериментальные данные корректно обработаны с применением адекватных статистических методов и глубоко проанализированы автором диссертации. 3) Дизайн исследований, вошедших в диссертацию, логично выстроен и подробно описан. Использованные методы и инструменты удачно дополняют друг друга. 4) Сделанные в работе выводы и положения соответствуют поставленным задачам. Выводы исследования базируются на сопоставлении собственных экспериментальных результатов с известными литературными данными, что демонстрирует их согласованность с современным состоянием науки.

Основные положения диссертации прошли широкую международную и всероссийскую апробацию. Они были представлены на ведущих научных конференциях, включая такие авторитетные научные мероприятия, как «SPIE Photonics West» (Сан-Франциско, США), «European Conferences on Biomedical Optics» (Мюнхен, Германия) и «Saratov Fall Meeting» (Саратов, Россия). Результаты исследования отражены в 123 публикациях автора, среди которых 43 статьи в изданиях из перечня ВАК, 58 статей в международных рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science (27 из них в журналах первого квартиля), 6 монографий, а также 7 патентов на изобретения. Объем и качество публикационной активности объективно свидетельствуют о признании научного вклада работы профессиональным сообществом. В.В. Дрёмин – специалист высокого уровня в области биомедицинской оптики и фотоники, широко известный своими работами в России и за рубежом.

В целом, диссертация В.В. Дрёмина производит впечатление целостной, объемной, междисциплинарной работы. Диссертация хорошо оформлена, проиллюстрирована качественными рисунками и диаграммами, тщательно выверена, написана грамотным научным языком.

Вопросы и комментарии по диссертационной работе

1. На рисунках 3.15 и 3.16 в диссертации приведено сравнение образцов опухолевой и нормальной ткани (поляриметрическое картирование). При этом в образце опухоли присутствуют зоны с тем же сигналом, что и в норме. Не ясно, с чем это связано и каким гистологическим структурам соответствует тот или иной сигнал на изображениях. Производилось ли прицельное сопоставление данных 2D изображений с гистологическими срезами в той же плоскости? Гистологические данные для этих образцов не показаны.

2. В разделе 4.3.2 диссертации затухание НАДН в растворе описано как одноэкспоненциальное. Между тем, в растворе молекула НАДН может принимать различную конформацию - свернутую и развернутую, и иметь двухэкспоненциальное затухание с временами жизни в районе 250-350 пс и 600-750 нс (<https://doi.org/10.1364/OSAC.423082>). Может ли автор объяснить наблюдаемое расхождение с литературными данными? Также не понятно, почему автор говорит о НАДН, не принимая во внимание фосфорилированную форму НАДФН, которая спектрально идентична НАДН и по умолчанию присутствует во всех клетках и тканях. Было бы более корректно использовать аббревиатуру НАД(Ф)Н вместо НАДН.

3. Среди исследуемых автором параметров находит широкое распространение кровенаполнение. Какова физиологическая интерпретация данного параметра? Если он отражает именно содержание крови в ткани, то каким образом он изменяется, например, при окклюзии пальца, при которой происходит снижение как притока, так и оттока крови?

4. В главе 2 описаны результаты по оценке ранозаживления на животных. Указано, что «в эксперименте на лабораторных животных моделировались стандартизированные кожные раны диаметром 4 мм». Однако в тексте нет ни описания методики получения раны, ни ссылки на соответствующий протокол. То же относится к исследованию на переживающих срезах мозга (глава 4) - не описана методика их получения, условия эксперимента, и отсутствует ссылка.

5. В тексте диссертации и автореферата встречается некоторое количество неточных терминов и некорректных заимствований из англоязычных источников (например, «раковых образцов», «белковые особенности ткани», «метаболических кофакторов», НАД (вместо НАД+)).

6. Диссертация содержит большое количество сокращений и аббревиатур (список из двух страниц), что затрудняет прочтение работы.

Заключение

Диссертационная работа Дрёмина Виктора Владимировича является завершённым фундаментально-прикладным исследованием, в котором решена серьезная и актуальная научно-техническая проблема разработки мультимодальных методов оптической визуализации тканевого метаболизма для задач биомедицинской диагностики. Результаты диссертации В.В. Дрёмина способствуют как углублению фундаментальных знаний о взаимодействии света с биологическими тканями, так и созданию новых эффективных инструментов для современной персонализированной медицины, импортозамещения в сфере высокотехнологичного медицинского оборудования и подготовки высококвалифицированных междисциплинарных кадров.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора физико-математических

наук по специальности 1.5.2. – Биофизика и пп. 9-11, 13-14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в текущей редакции), а ее автор, Дрёмин Виктор Владимирович, заслуживает присуждения учёной степени доктора физико-математических наук.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук
по специальности 1.5.2 – Биофизика,
заместитель директора по науке НИИ
экспериментальной онкологии и
биомедицинских технологий
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Приволжский
исследовательский медицинский
университет» Минздрава России



Ширманова Марина Вадимовна

«2» 02 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Тел.: 8(831)4655672; e-mail: shirmanova_m@pimunn.net

Подпись доктора биологических наук
М.В. Ширмановой заверяю:

Ученый секретарь университета,
кандидат биологических наук, доцент



Ю.А. Сорокина