

## Отзыв

официального оппонента

доктора физико-математических наук, профессора,  
члена-корреспондента РАН Тучина Валерия Викторовича  
на диссертационную работу Потаповой Елены Владимировны на тему  
«Методы и системы интраоперационной оптической диагностики для  
задач миниинвазивной хирургии», представленную на соискание ученой  
степени доктора технических наук по специальности

### 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения

#### *Актуальность темы диссертационной работы*

Целью диссертационной работы Потаповой Е.В. является повышение эффективности и качества малоинвазивных хирургических вмешательств за счет научного обоснования и разработки метода синтеза системы интраоперационной оптической диагностики, а также комплекса методов, алгоритмов и средств контроля перфузионно-метаболических параметров биологических тканей для решения ряда задач малоинвазивной хирургии.

Актуальность темы диссертационной работы объясняется тем, что в настоящее время наблюдается тенденция к минимизации травматизации хирургических операций. Малоинвазивные хирургические вмешательства характеризуются рядом преимуществ, включающих хорошие косметические результаты, снижение интраоперационной кровопотери, боли, длительности пребывания в больнице и времени на восстановление. Операции такого типа обычно характеризуются недостатком диагностической информации во время проведения процедуры, так как операционное поле ограничено полем зрения оптического канала лапароскопа. В настоящее время для определения локализации патологических образований при проведении малоинвазивных вмешательств используются методы ультразвукового и рентгенологического исследования, а также более сложные методы компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Однако эти методы в основном показывают анатомо-морфологические особенности на уровне органа, тогда как в большинстве случаев важно оценить тип и жизнеспособность на тканевом и клеточном уровне. Поэтому получение дополнительной диагностической информации о функциональном статусе тканей интраоперационно представляет особый интерес для современной хирургии.

Методы оптической диагностики используются уже много лет в различных областях медицины. Оптическая биопсия оказалась надежным инструментом, который можно использовать для практически мгновенной диагностики определения патологических состояний биологических тканей. Наиболее перспективными методами для определения перфузионных и метаболических характеристик тканей и органов являются методы флуоресцентной спектроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния света, оптической когерентной томографии, диффузионно-отражательной

спектроскопии, лазерной доплеровской флоуметрии и др. Кроме того, рост интереса к приложениям машинного обучения в обработке оптических данных, усовершенствование волоконной оптики открывает новые возможности развития оптических технологий в различных областях медицины, в том числе в малоинвазивной хирургии.

Высокая значимость рассматриваемых в диссертации проблем подтверждается реализацией отдельных ее этапов в рамках проектов, поддержанных российскими научными фондами, в том числе Российским фондом фундаментальных исследований (№ 18-02-00669 «Разработка технологии многопараметрической оптической биопсии патологических процессов органов брюшной полости», 2018-2020); Российским научным фондом (№ 18-15-00201 «Клинико-экспериментальное обоснование многопараметрической оптической биопсии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при малоинвазивных хирургических операциях», 2018-2020; №21-15-00325 «Разработка мультимодальной оптической диагностической технологии для анализа структурно-функционального состояния печени при чрескожной пункционной биопсии», 2021-2023; №23-25-00487 «Оптические свойства паренхимы печени и желчи как прогностические признаки печеночной недостаточности и диагностические маркеры этиологии обструктивного поражения желчевыводящих путей при механической желтухе», 2022-2024); Правительством Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации (№ 075-15-2019-1877, № 075-15-2022-1095, 2019-2023).

#### ***Оценка содержания диссертации***

К рассмотрению представлена диссертация Потаповой Е.В., содержащая введение, 5 глав, заключение, список использованных источников, включающий 520 наименований. Работа изложена на 368 страницах машинописного текста, содержащего 113 иллюстраций и 25 таблиц.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована проблема, цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость, приведены результаты реализации работы.

В **первой главе** приведены результаты анализа основных проблем, стоящих в области интраоперационной диагностики во время проведения малоинвазивных хирургических вмешательств. Описаны основные формы и особенности проведения минимально инвазивных операций, в том числе специализированные хирургические инструменты, показания к проведению таких операций и их ограничения. Сформулированы основные нерешенные или неудовлетворительно решенные задачи, в том числе сводящиеся к необходимости оценки состояния органов непосредственно в процессе выполнения операций; дифференциации патологических изменений и классификации типов биологической ткани; определения энергетического метаболизма ткани и др.

Показано, что в основе многих патологий, являющихся показаниями для проведения малоинвазивных хирургических вмешательств, лежат перфузионно-метаболические нарушения. Проведен аналитический обзор общепринятых методов и средств диагностики перфузионно-метаболических параметров тканей организма в задачах малоинвазивной хирургии, а также обширный обзор применения основных методов оптической диагностики при создании технологий интраоперационной навигации и определения функционального состояния тканей в хирургии.

Описаны результаты предварительных исследований возможностей оптических методов для регистрации различных перфузионно-метаболических изменений на клеточном и тканевом уровнях при различных патологиях.

Сделан вывод о необходимости разработки методологической базы построения медицинских приборов и систем, позволяющих решать проблему оценки перфузионно-метаболических параметров органов *in vivo*, в том числе интраоперационно.

**Во второй главе** нашло отражение описание метода синтеза системы интраоперационной оптической диагностики для задач малоинвазивной хирургии.

Приведен анализ взаимосвязи основных перфузионно-метаболических параметров тканей при хирургических заболеваниях с методами оптической диагностики. Определены тенденции изменений основных перфузионно-метаболических параметров биологических тканей при онкологии и синдромах эндотоксикации, частным случаем которых является механическая желтуха.

Приведена разработанная формализованная схема процесса интраоперационной оптической диагностики при решении задач малоинвазивной хирургии. Процесс интраоперационной диагностики начинается с формулировки конкретной диагностической задачи. В ходе выполнения диагностики на основе априорной информации определяются диагностически значимые перфузионно-метаболические параметры тканей для конкретной задачи. Далее определяются как метод оптической диагностики для регистрации выбранных параметров, так и соответствующие им регистрируемые медико-биологические показатели. На основе полученных данных формируется подмножество классификаторов, которые используются для построения методов и алгоритмов интраоперационной диагностики.

Описаны основные элементы, входящие в метод синтеза системы интраоперационной оптической диагностики для решения задач малоинвазивной хирургии, включающие в себя информационную, инструментальную, программно-алгоритмическую и методическую составляющие. Также установлены и описаны связи между ними. Разработан алгоритм синтеза системы интраоперационной оптической диагностики для решения задач малоинвазивной хирургии.

В итоге разработана обобщённая структурно-функциональная схема системы интраоперационной оптической диагностики для решения задач малоинвазивной хирургии, включающая в себя биологический объект, врача-

хирурга, а также ряд технических блоков: управления, воздействия, доставки и приема оптического излучения и обработки данных, которые позволяют сформировать результат диагностики. Приведен пример реализации такой схемы, который позволяет получать информацию об опухолевых и интактных тканях при проведении дренирующих минимально инвазивных операций у пациентов с онкологическими заболеваниями.

**В третьей главе** приведены результаты применения разработанного метода синтеза системы интраоперационной оптической диагностики для задач малоинвазивной хирургии у пациентов с раком печени.

На основе разработанного во второй главе подхода сформулирована диагностическая задача, заключающаяся в разработке метода дифференциации здоровых и опухолевых тканей печени при проведении чрескожной пункционной биопсии для снижения количества ложноотрицательных результатов, обусловленных взятием неинформативных биоптатов для гистологического анализа. Для регистрации изменений перфузионно-метаболических параметров тканей опухоли выбраны методы флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения. Последовательно проведены преคลินิกские и клинические исследования, в ходе которых обнаружено, что оптические спектры здоровых и патологических тканей имеют существенные отличия. Для количественного определения этих различий были рассчитаны параметры тканевой сатурации, а также длины волн, на которых обнаруживается максимум наблюдаемой флуоресценции. После статистической обработки и предварительной подготовки клинических данных применялся алгоритм контролируемого машинного обучения в виде метода «опорных векторов», позволившего дифференцировать условно здоровую паренхиму печени от опухолевого поражения с показателями чувствительности и специфичности 0,90 и 0,95.

Далее диагностическая задача была уточнена и сформулирована с целью разработки метода интраоперационной классификации новообразований печени. На основе априорных данных о связи природы опухолей с их метаболическими характеристиками на основе разработанного подхода синтеза системы интраоперационной оптической диагностики был выбран метод флуоресцентной спектроскопии с временным разрешением. Данный метод был апробирован в пре Klinikских исследованиях особенностей опухолевого метаболизма у мышей с моделированной опухолью печени. Полученные данные позволили перейти к клиническим исследованиям метода, в ходе которого было установлено, что каждое из новообразований печени имеет свои метаболические особенности, охарактеризованные набором параметров, связанных с временным затуханием эндогенной флуоресценции. Далее полученные данные были использованы для построения двухэтапной классификации: 1) с целью разделения здоровых и опухолевых тканей, 2) с целью разделения опухолевых тканей на три категории (первичный рак печени, метастазы, доброкачественные опухоли). На основе алгоритма машинного обучения в виде метода «случайного леса» был предложен оригинальный алгоритм, позволяющий проводить выбор места забора

биопсийного материала при выполнении пункционной биопсии печени с чувствительностью и специфичностью не менее 0,94 и 0,81, а также сформулировать предварительную оценку о типе опухолевого поражения (доброкачественная, злокачественная первичная или метастазы) с чувствительностью и специфичностью не менее 0,84 и 0,88.

Таким образом, автором диссертации были разработаны методы, которые способны повысить качество и эффективность пункционных малоинвазивных операций при раке печени.

Материалы **четвертой главы** отражают исследования в области разработки алгоритмов интраоперационной оптической диагностики во время проведения малоинвазивных хирургических вмешательств в различных областях хирургии.

Показана возможность обнаружения перфузионно-метаболических нарушений в эндометрии женщин с диагнозом миома матки. В качестве контролируемых параметров обосновано применение показателя микроциркуляции и флуоресценции эндогенных флуорофоров (НАДН и коллагена). Выявлено, что перфузия кровью эндометрия у пациенток с миомами, деформирующими полость матки, снижена и может быть причиной нарушения рецептивности. Также показано, что изменения в сигнале флуоресценции в данной исследуемой группе пациенток скорее всего ассоциированы с аномальными накоплениями коллагена во внеклеточном матриксе или накоплениями кофактора энергетического обмена НАДН, обусловленными начальными стадиями гипоксии. Важно отметить, что предлагаемый подход возможно использовать во время проведения диагностической гистероскопии на стадии принятия решения о лапароскопической миомэктомии у женщин с интрамуральными и интрамурально-субсерозными узлами, планирующих беременность.

Выполнены исследования, демонстрирующие перспективы применения оптической диагностики для индивидуального выбора лечебно-диагностического алгоритма у больных с синдромом механической желтухи. На основании последовательного применения методов флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния для анализа оптических свойств паренхимы печени и желчи показана возможность выявлять группу пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями печени на первой стадии оказания медицинской помощи, а в дальнейшем определять возможность перехода ко второму этапу хирургического лечения пациентов на основе представления о восстановлении выделительной печеночной функции.

Эффективность внедрения оптической диагностики в онкологии-маммологии продемонстрирована в исследованиях, где показана возможность определения метаболического статуса новообразований непосредственно во время проведения диагностической пункции молочных желез. Эта информация может лечь в основу индивидуального подбора терапии пациенток с диагнозом рак молочной железы.

Показано, что использование оптической технологии визуализации (лазерной спекл-контрастной визуализации) позволяет оценивать нарушения микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы при совмещении со стандартным лапароскопическим оборудованием. Предложенный подход может значительно улучшить качество оказания медицинской помощи при проведении лапароскопических минимально инвазивных операций.

**В пятой главе** изложены принципы разработки программно-аппаратных комплексов для интраоперационной оптической диагностики во время проведения малоинвазивных хирургических вмешательств.

Представлены и обоснованы основные принципы и этапы построения технических средств интраоперационной оптической диагностики. Наиболее детально проработанной частью данной главы является описание разработки оптоволоконных зондов различного назначения. Представлены схематические решения для регистрации оптических сигналов во время проведения лапароскопических, дренажных и пункционных вмешательств. Много внимания уделено безопасности – важному аспекту применения разработанных оптоволоконных зондов в медицинских учреждениях.

На основе ранее предложенного синтеза системы интраоперационной оптической диагностики разработаны оригинальные программно-аппаратные комплексы: предложены функциональные схемы систем флуоресцентно-отражательной спектроскопии, флуоресценции с временным разрешением и интраоперационной лапароскопической лазерной спекл-контрастной визуализации. Для каждой из систем предложены тест-фантомы для контроля возможностей систем регистрировать флуоресценцию эндогенных флуорофоров и изменения гемодинамических параметров, а также представлены результаты калибровки предложенных программно-аппаратных комплексов.

**В заключении** приведены общая характеристика работы, выводы по результатам исследований и практические рекомендации по их использованию в клинической практике и при производстве новой диагностической аппаратуры.

### ***Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций***

По результатам рассмотрения содержания диссертации по главам, необходимо выделить следующие основные результаты диссертационного исследования, составляющие его безусловную научную новизну.

Разработана концепция создания и применения технических средств для интраоперационной оптической диагностики с целью решения задач малоинвазивной хирургии. Данный подход позволяет комплексно учитывать информационное, методическое, инструментальное и программно-алгоритмическое обеспечение системы интраоперационной оптической диагностики.

Диссертантом разработаны:

**методы:** дифференциации новообразований и паренхимы печени; классификации новообразований печени;

**алгоритмы:** оценки влияния миом на перфузию эндометрия; прогнозирования послеоперационного течения заболевания у пациентов с синдромом механической желтухи на фоне малоинвазивных хирургических вмешательств; определения метаболического статуса новообразований молочной железы; интраоперационной оценки микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы.

Методы и алгоритмы базируются на анализе перфузионно-метаболических нарушений в биологических тканях, измеренных методами оптической спектроскопии, и отличаются возможностью выявлять специфические нарушения в микроциркуляции и местном метаболизме с целью решения различных хирургических задач (навигация инструмента, определение состояния органа, прогнозирование течения заболевания и др.).

Разработаны универсальные принципы построения программно-аппаратных комплексов для интраоперационной оптической диагностики во время проведения малоинвазивных хирургических вмешательств с учетом технических и эксплуатационных требований, позволяющие регистрировать оптические сигналы через стандартные хирургические инструменты с помощью специально разработанных оптоволоконных зондов различного назначения. Новизна и практическая значимость предложенного подхода к технической реализации спектральных приборов для медицинской диагностики с применением специализированных оптоволоконных зондов обусловлена тем, что они позволяют создавать приборы с техническими и эксплуатационными характеристиками, учитывающие специфику их применения в области миниинвазивной хирургии, где доступ к органу возможен только через стандартные хирургические инструменты или естественные отверстия.

С учетом предложенных принципов автором разработаны перечень программно-аппаратных комплексов, включающий в себя: комплекс флуоресцентно-отражательной спектроскопии для интраоперационной оптической диагностики перфузионно-метаболических параметров тканей; комплекс флуоресцентной спектроскопии временным разрешением для интраоперационной оптической диагностики тканевого метаболизма; комплекс для интраоперационной лазерной спекл-контрастной визуализации микроциркуляторных нарушений. Новизна применяемых технических решений подтверждена патентами РФ и свидетельствами о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Научные положения, разработанные диссертантом, свидетельствуют о его высокой научной квалификации.

### ***Значимость для науки и практики полученных результатов***

Значимость для науки полученных результатов состоит в том, что на основании глубокого анализа теоретических и экспериментальных данных реализовано развитие методологических основ построения методов,

алгоритмов и многофункциональных приборных систем оптической диагностики для решения задач малоинвазивной хирургии различных органов.

Практическая значимость работы состоит в том, что её результаты использованы в разработке конкретных подходов к диагностике перфузионно-метаболических параметров тканей интраоперационно и в режиме реального времени. На основе данного подхода разработаны новые методы, которые могут значительно улучшить качество проведения пункционных биопсий печени. Также разработаны ряд алгоритмов, способных дать врачу-хирургу дополнительную диагностическую информацию, которая может быть использована как для коррекции хода проведения хирургических вмешательств, так и для выбора терапевтической стратегии в послеоперационном периоде. Важное значение имеет обоснование технических требований к системам интраоперационной оптической диагностики, а также специализированным оптоволоконным зондам, что позволяет значительно повысить уровень достоверности получаемых результатов. Также практическое значение имеют разработанные подходы к калибровке систем с использованием предложенных тест-объектов.

#### ***Реализация результатов работы и рекомендации их использования***

Результаты диссертационной работы нашли в настоящий момент и будут находить в дальнейшем широкое применение в медицинской практике, медицинском приборостроении, а также в образовательной деятельности.

Предлагаемые методологические подходы прошли апробацию на базе БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (г. Санкт-Петербург), ОГБУЗ Клиническая больница №1 (г. Смоленск) при исследовании свыше 150 пациентов. Некоторые методы исследования используются в Научном медицинском центре и на кафедре оптики и биофотоники Саратовского университета при проведении научных исследований и в образовательной деятельности.

Разработанные решения нашли применение в конструкции устройств для оптической диагностики в малоинвазивной хирургии, а также специализированных оптоволоконных зондов, изготовленных совместно со специализирующимися на производстве лазерной медицинской аппаратуры и комплектующих компаниями ООО «НПП «ЛАЗМА» (г. Москва) и ООО «НТЦ Волоконно-оптических устройств» (г. Москва).

Полученные в рамках диссертационного исследования результаты защищены тремя патентами РФ, а также четырьмя свидетельствами о регистрации программы для ЭВМ, которые могут быть внедрены в области как медицинского приборостроения, так и клинической практики для реализации предлагаемых методов интраоперационно оптической диагностики и обработки получаемых данных.

Результаты диссертационного исследования могут быть масштабированы на другие области малоинвазивной хирургии (например, в урологию и эндокринологию) и, в случае набора больших данных, могут быть



использованы при построении систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в том числе в роботизированной хирургии.

Отдельные результаты выполненных исследований использованы в совершенствовании образовательного процесса ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» при подготовке бакалавров и магистров в области приборостроения, в том числе медицинского, а также студентов специальности «Лечебное дело».

### ***Обоснованность и достоверность полученных положений и выводов***

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается использованием выверенного терминологического аппарата, сравнительным анализом собственных экспериментальных данных с доступными работами в данной области исследования, использованием общепринятых методов математического моделирования и статистической обработки данных.

Основные положения диссертации опубликованы в 68 научных работах, среди которых 25 статей, представленные в изданиях, определенных ВАК Минобрнауки РФ, 21 – в зарубежных изданиях, индексируемых базами данных Scopus или Web of Science (7 статей в рецензируемых журналах 1-ого квартиля), 3 монографии. Представленные к защите материалы прошли широкую апробацию в рамках конференций различного уровня, на площадке многих из которых Потапова Е.В. выступала в качестве приглашенного докладчика.

Представленная на отзыв работа выстроена логично, обладает характером завершеного научного исследования. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации.

### ***Замечания и пожелания по диссертационной работе***

1. При разработке обобщенной схемы перфузионно-метаболических параметров биологических тканей не учитывается влияние лимфатических сосудов. Имеет ли смысл для каких-то приложений все же учитывать данные структуры?

2. В качестве одного из показателей митохондриальной функции, который может быть рассчитан по интенсивности флуоресценции, представлено соотношение коферментов НАДН и ФАД (редокс-соотношение). Из текста диссертации не совсем понятно, использовался ли этот подход при построении алгоритмов и методов диагностики.

3. В одном из алгоритмов диагностики предложено использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии, но разработанные программно-аппаратные комплексы не содержат такого диагностического канала. Все ли существующие приборы лазерной доплеровской флоуметрии возможно использовать в разработанном алгоритме оценки влияния миома на перфузию эндометрия, в котором прописаны конкретные значения микроциркуляции крови?

4. При разработке алгоритма оценки влияния миом на перфузию эндометрия проведены исследования перфузионно-метаболических характеристик эндометриальной ткани во время проведения лапароскопической миомэктомии, а итоговый алгоритм предполагает использование диагностики при диагностической гистероскопии. Чем обусловлены такие расхождения в получении набора клинических данных и разработанных рекомендаций?

5. Не во всех исследованиях прописаны критерии исключения пациентов из группы.

6. На рисунках, где представлены фотографии оптоволоконных зондов было бы удобнее нанести линейку или положить рядом предметы, определяющие их размер. Также было бы информативно привести фотографии торцов всех зондов, сделанные при большом увеличении.

7. В п. 1.3.1 проводилось исследование биоэнергетических процессов и окислительно-восстановительного гомеостаза опухоли на клеточном и тканевом уровнях методом флуоресцентной микроскопии. Было бы более наглядно, если бы такие эксперименты были проведены в сравнении с нормальными клетками, в данном случае логичнее всего с гепатоцитами.

8. В п. 5.4 перечислены флуорофоры, которые используются для калибровки приборов флуоресцентной спектроскопии. С чем связано исключение коллагена, флуоресценция которого в диссертации также упоминается как один из параметров, влияющих на регистрируемый сигнал?

9. Автор употребляет два термина «малоинвазивная хирургия» и «миниинвазивная хирургия», по тексту диссертации и автореферата не видно, есть ли какие отличия в этих определениях. «Малоинвазивная хирургия» вполне узаконенный термин и у автора, на мой взгляд, не было особой необходимости вводить новый термин.

10. В работе допущены небольшое количество опечаток и несогласованность обозначений.

### ***Заключение***

1. В диссертационной работе Потаповой Елены Владимировны решена крупная актуальная проблема, заключающаяся в повышении эффективности и качества проведения миниинвазивных операций за счет разработки новых интраоперационных оптических методов и алгоритмов диагностики нарушений перфузионно-метаболических параметров тканей, которые имеют место при различных синдромах и болезнях, являющихся показаниями для хирургических вмешательств. В работе предлагается внедрение подхода, при котором осуществляется целевой синтез оптимальной системы интраоперационной оптической диагностики, включающей необходимые информационные, методические, инструментальные и программно-алгоритмические составляющие. Данная диссертация является завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, содержащей новые научно-технические решения, имеющие высокое значение для медицинской практики, а также медицинского приборостроения.

2. Диссертационная работа Потаповой Е.В. «Методы и системы интраоперационной оптической диагностики для задач миниинвазивной хирургии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения и п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, Потапова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук.

**Официальный оппонент:**

Доктор физико-математических наук  
по специальности 01.04.03 – Радиофизика,  
профессор, член-корреспондент РАН,  
заведующий кафедрой оптики и биофотоники  
Института физики Саратовского  
национального исследовательского  
государственного университета  
имени Н.Г. Чернышевского



Тучин Валерий Викторович

«14» февраля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Телефон: + 7- 904-241-97-10

E-mail: [tuchinvv@mail.ru](mailto:tuchinvv@mail.ru)

