

**КАНДУРОВА Ксения Юрьевна**

**МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО АНАЛИЗА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МЕХАНИЧЕСКОЙ  
ЖЕЛТУХИ НА ОСНОВЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ И ДИФфуЗНО-  
ОТРАЖАТЕЛЬНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

**Научный руководитель:**

**Потапова Елена Владимировна**, кандидат технических наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Ширшин Евгений Александрович**, доктор физико-математических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры квантовой электроники физического факультета;

**Волынский Максим Александрович**, кандидат технических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», директор научно-образовательной лаборатории «Техническое зрение».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск.

Защита состоится «24» июня 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.379.11, созданного на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», по адресу: 443086, г. Самара, Московское шоссе, д. 34, к. 209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» по электронному адресу: [https://ssau.ru/storage/pages/6745/file\\_67f7bbe472f121.01405182.pdf](https://ssau.ru/storage/pages/6745/file_67f7bbe472f121.01405182.pdf).

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.379.11  
д.т.н., доцент

Зеленский В.А.

## Общая характеристика работы

### **Актуальность темы.**

В последние годы прослеживается тенденция роста заболеваемости органов гепатопанкреатобилиарной зоны. Особое место в абдоминальной хирургии занимает диагностика и лечение заболеваний, осложненных непроходимостью желчных путей (Э.И. Гальперин, 2009). Синдром МЖ сопутствует большому количеству патологий гепатобилиарной системы, являясь причиной высокой смертности (А.А. Натальский, 2014). Развитие МЖ приводит к печеночной недостаточности (ПН), при которой наблюдается снижение или полное нарушение одной, нескольких или всех функций печени. Прогрессирование ПН ухудшает состояние всего организма, что может привести к летальному исходу. Хирургическое лечение основной патологии при синдроме МЖ влечет за собой большой риск послеоперационных осложнений. В связи с этим одним из первых шагов в терапии является как можно более ранняя декомпрессия желчных протоков, направленная на остановку прогрессирования осложнений (И.А. Ломакин, 2012).

В последние годы все чаще используется двухэтапная тактика лечения, которая предполагает купирование холестаза в ходе миниинвазивных оперативных вмешательств с лечением основного заболевания после регресса гипербилирубинемии (Т.С. See, 2020; А.Ш. Ревшвили, 2024). Одним из вариантов является антеградная декомпрессия желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Однако среди специалистов ведутся дискуссии о роли оперативных дренирующих манипуляций и о том, что не все подобные вмешательства приводят к стабилизации состояния пациентов (Т.С. See, 2020; Н. Moole, 2016; Y. Shaib, 2017; Э.И. Гальперин, 2011; Г.М. Барванян, 2017). Существует предположение, что это обусловлено функциональным состоянием печени на момент проведения оперативного вмешательства (S. Kumar, 2020). Под функциональным состоянием печени понимается комплексная характеристика, включающая выполняемые печеночные функции и совокупность отражающих их признаков. В частности, билиарная обструкция нарушает прежде всего секреторную и экскреторную печеночные функции, что отражается на результатах лабораторных и инструментальных исследований и позволяет судить о нарушении функционального состояния. Тем не менее, несмотря на разнообразие и высокий уровень современных методов диагностики, применяемых для обследования пациентов с синдромом МЖ (лабораторные и инструментальные методы, клинические наблюдения, прогностические шкалы и системы классификации), определение степени и прогнозирование течения ПН, развивающейся на фоне билиарной гипертензии, остается сложной и нерешенной задачей в ходе лечения.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Среди инструментальных методов исследования актуальным направлением разработки являются оптические методы диагностики, отличающиеся высокой информативностью, предоставляющие возможности вне рамок традиционных лабораторно-инструментальных исследований и зарекомендовавшие себя во многих областях биомедицинских исследований. Преимущества оптических технологий также связаны с низкой стоимостью оборудования и процедуры исследования, высокой производительностью и безопасностью, простотой обучения методике проведения измерений. Спектроскопические методы также могут быть интегрированы в стандартные хирургические инструменты и подведены к труднодоступным анатомическим областям благодаря использованию волоконно-оптических зондов различных конфигураций.

В настоящее время технологии оптической спектроскопии используются для решения задач в широком диапазоне медицинских и биологических приложений, в том числе в области хирургии печени. Метод флуоресцентной спектроскопии (ФС), основанный на освещении биологических тканей монохроматическим излучением и регистрации переизлученного в форме флуоресценции света, используется для оценки вкладов отдельных флуорофоров и анализа особенностей метаболических процессов при заболеваниях печени. Метод спектроскопии диффузного отражения (СДО), построенный на изучении закономерности отражения полихроматического света от биообъектов, используется для анализа *in vivo* сатурации тканей печени.

Ряд ученых внесли вклад в развитие основ проектирования спектроскопических устройств, интерпретации результатов и разработку широкого числа медицинских приложений (В.В. Тучин, 2015; S. Jacques и В. Pogue, 2008), в том числе хирургических. Устройства ФС и СДО способны

реализовать задачи оценки и определения характера патологических изменений в тканях. Мониторинг флуоресценции тканей методом ФС рассматривается как мощный инструмент выявления нарушений клеточного метаболизма и обнаружения гипоксии, что было продемонстрировано и описано вместе с основами построения диагностических систем в работах коллективов под руководством А. Mayevsky (2004, 2011), К. Koenig (1994), J. Lakowicz (2013), N. Ramapujam (2006) и других. Большой вклад в исследование флуоресцентных свойств печени и развитие подхода к оценке отдельных вкладов основных эндогенных флуорофоров как биомаркеров функционального состояния печени при интраоперационной диагностике, в том числе более специфичных для печени билирубина и витамина А, внесли исследователи под руководством А.С. Croce и G. Bottiroli (2007, 2014, 2021, 2022). Использование СДО также показывает возможности для *in vivo* выявления патологических изменений (опухоль печени, стеатоз) за счет мониторинга изменения содержания основных тканевых хромофоров – гемоглобина, воды, липидов, билирубина (R. Nachabé, 2011; M. Nogueira, 2018; N. Reistad, 2019). Т.к. методы ФС и СДО имеют свои отличия в используемых оптических явлениях и получаемой диагностической информации (преимущественно метаболические или структурные изменения), особый интерес представляет взаимодополнение их возможностей в рамках мультимодального подхода (В.В. Тучин и В.П. Захаров, 2020; J. Popp, 2013; I. Georgakoudi, 2004), применение которого для печени широко показано преимущественно для дифференциации онкологических тканей.

Несмотря на накопленный теоретический материал, многие работы преимущественно рассматривали исследования на животных моделях и открытых вмешательствах на них, либо при резекциях с возможностью сравнения характеристик полученного образца *ex vivo* с гистологическим материалом, либо уже существует задел для оптической диагностики миниинвазивных вмешательств печени (V. Dremín, 2020\*; E. Zherebtsov, 2022\*), но не рассмотрены конкретно случаи, осложненные синдромом МЖ.

Таким образом, использование методов ФС и СДО, позволяющих получить информацию о метаболических и структурных изменениях в биологических тканях *in vivo*, представляется как одно из направлений повышения информативности существующих диагностических алгоритмов определения функционального состояния печени у пациентов с синдромом МЖ. Усовершенствование диагностических алгоритмов с включением в них оптических технологий направлено на повышение качества лечения, под которым понимается оптимизация сроков диагностики и сокращение длительности лечения, а, следовательно, и затрат ресурсов лечебного учреждения, за счет получения дополнительной диагностической информации и ее использования для выбора индивидуальной лечебной тактики на как можно более раннем этапе, исходя из выявленного состояния пациента.

#### **Объект исследования.**

Функциональное состояние печени человека.

#### **Предмет исследования.**

Спектры флуоресценции и диффузного отражения печени, используемые для получения диагностических критериев для метода дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ.

#### **Цель диссертационной работы.**

Разработка метода дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ на основе новых диагностических критериев, полученных методами флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии, для повышения качества лечения пациентов с синдромом МЖ за счет прогнозирования динамики состояния в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии.

#### **Задачи диссертационной работы.**

1) Обзор и анализ нарушений функционального состояния печени при синдроме МЖ, проблем их диагностики, методов диагностики функционального состояния печени, используемых в настоящее время в клинической практике, а также спектроскопических методов, применяемых в исследованиях функционального состояния печени.

2) Обоснование специализированных медико-технических требований (МТТ) к мультимодальному устройству флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии с учетом экспериментально полученных оптических характеристик паренхимы печени, для

дальнейшей регистрации спектров флуоресценции и диффузного отражения, на основании которых формируется пространство диагностических признаков для разработки метода дифференциального анализа функционального состояния печени.

3) Регистрация в клинических условиях и сравнительный анализ спектров флуоресценции и диффузного отражения печени пациентов с синдромом МЖ для формирования пространства диагностических признаков, необходимых для разработки модели классификации пациентов с синдромом МЖ для выявления отрицательной динамики состояния в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии.

4) Разработка моделей классификации для прогнозирования отрицательной динамики послеоперационного состояния больных с синдромом МЖ, основанных на регистрации спектров флуоресценции и диффузного отражения и выделении параметров вкладов кривых, отражающих флуоресценцию отдельных эндогенных флуорофоров, в общий спектр флуоресценции и тканевой сатурации.

5) Разработка метода дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния для выявления отрицательной динамики состояния в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии на основе разработанных моделей классификации по данным спектров флуоресценции и диффузного отражения.

#### **Научная новизна работы.**

1) Предложена модель оптических характеристик паренхимы печени, *основанная* на применении модели диффузионного приближения теории переноса излучения, *базирующаяся* на оптических характеристиках, полученных экспериментально и отличающихся пониженным вкладом гемоглобина крови, и *позволяющая* учитывать различия в тканевой сатурации и содержании основных тканевых хромофоров паренхимы печени (гемоглобина в крови, воды, липидов, билирубина в желчи) для имитации патологических состояний, которые могут сопровождать синдром механической желтухи, учет которых необходим для обоснования специализированных медико-технических требований к устройствам на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии для дифференциального анализа функционального состояния печени и определения пространства диагностических признаков.

2) Предложены модели классификации для прогнозирования отрицательной динамики послеоперационного состояния больных с синдромом МЖ, *основанные* на линейном дискриминантном анализе и применении параметров из пространства диагностических признаков, рассчитываемых либо по спектрам флуоресценции для источников излучения 365 нм и 450 нм (площади под выделенными гауссовыми кривыми, отражающими вклад флуоресценции билирубина), либо по спектрам флуоресценции для источника излучения 450 нм (площадь под кривыми интенсивности флуоресценции в диапазоне 565-600 нм) и спектрам диффузного отражения в диапазоне 400-1000 нм (тканевая сатурация), и *позволяющие* проводить дифференциальный анализ с уровнями чувствительности 0,88 и 0,85, специфичности 0,90 и 0,91, значением площади под ROC-кривой 0,91 и 0,94, для каждой из моделей соответственно.

3) Предложен метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи различной этиологии и тяжести состояния, *базирующийся* на применении флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии *in vivo* во время первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, *основанный* на расчете параметров из пространства диагностических признаков по спектрам флуоресценции для источников излучения 365 нм и 450 нм и диффузного отражения в диапазоне 400-1000 нм, и применении двух разработанных моделей классификации, *позволяющий* врачу-хирургу получать диагностическую информацию о предполагаемом характере послеоперационного периода пациента и прогнозировать отрицательную динамику состояния непосредственно во время хирургического вмешательства с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,2 (0,12 и 0,15 в зависимости от используемой модели).

**Соответствие паспорту специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения.**

Область исследования соответствует пунктам направлений исследований:

14. Методы, модели и алгоритмы, включая распознавание образов, для медицинских информационных и интеллектуальных систем обеспечивающих повышение эффективности медико-биологических исследований и врачебных решений;

22. Специальное программное обеспечение, предназначенное для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека и проведения медицинских исследований.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1) Модель оптических характеристик паренхимы печени, основанная на уравнении диффузионного приближения теории переноса излучения, позволяет определять коэффициенты поглощения, рассеяния и глубину распространения излучения оптического излучения для различного уровня тканевой сатурации и содержания крови, воды, липидов и желчи, возможного при патологических состояниях печени, которые могут сопровождать синдром механической желтухи, тем самым применяется для обоснования специализированных медико-технических требований к устройствам на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии для дифференциального анализа функционального состояния печени и определения пространства диагностических признаков для разработки модели классификации пациентов в зависимости от динамики послеоперационного состояния. (Соответствие пункту 14 паспорта специальности).

2) Модели классификации для прогнозирования отрицательной динамики послеоперационного состояния больных с синдромом механической желтухи, базирующиеся на линейном дискриминантном анализе и применении параметров из пространства диагностических признаков, рассчитываемых из спектров флуоресценции для длин волн возбуждения 365 и 450 нм (площади под выделенными гауссовыми кривыми, отражающими вклад флуоресценции билирубина), либо из спектров флуоресценции для длины волны возбуждения 450 нм (площадь под кривыми интенсивности флуоресценции в диапазоне 565-600 нм) и диффузного отражения (тканевая сатурация), позволяют проводить дифференциальный анализ состояния пациентов с чувствительностью 0,88 и 0,85, специфичностью 0,90 и 0,91, площадью под ROC-кривой 0,91 и 0,94, для каждой из моделей соответственно. (Соответствие пунктам 14, 22 паспорта специальности).

3) Метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи различной этиологии и тяжести состояния, базирующийся на применении флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии *in vivo* во время первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, позволяет в режиме реального времени рассчитывать параметры из пространства диагностических признаков, входящие в две модели классификации, предоставить врачу-хирургу дополнительную диагностическую информацию о предполагаемой динамике послеоперационного состояния пациента и тем самым снизить вероятность ложноотрицательного определения состояния пациента после первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей до уровня менее 0,2 (0,12 и 0,15 в зависимости от используемой модели). (Соответствие пунктам 14, 22 паспорта специальности).

#### **Теоретическая значимость.**

Предложен и научно обоснован новый подход к дифференциальному анализу функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ, основанный на интраоперационной регистрации спектров флуоресценции и диффузного отражения и рассчитываемых на их основе параметрах вкладов флуоресценции эндогенных флуорофоров печени и тканевой сатурации. Предложенные параметры положены в основу моделей классификации и нового метода дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния, который позволяет определить отрицательную динамику состояния пациентов в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии во время хирургического вмешательства, что может быть использовано врачом-хирургом в качестве дополнительной диагностической информации в дальнейшем для корректировки тактики лечения и повышения его эффективности индивидуально для каждого пациента.

#### **Практическая значимость.**

Практическая значимость исследования и полученных результатов обусловлена интересом практикующих врачей-хирургов БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая

больница» (г. Орел, Россия) во внедрении новых диагностических технологий дифференциального анализа функционального состояния печени в клиническую практику с целью достижения наилучших результатов оперативного лечения синдрома МЖ за счет выбора персонализированной лечебной тактики на как можно более раннем этапе, исходя из состояния пациента.

Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (в апробации приняли участие 40 пациентов), а также внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Фотоника и электроника в медико-биологической практике») и специалистов по направлению 31.05.01 «Лечебное дело» (направленность «Лечебное дело»). Проведена научно-исследовательская работа по апробации и внедрению результатов на базе ООО НПП «ЛАЗМА».

Полученные результаты использованы при выполнении работ по темам: «Клинико-экспериментальное обоснование многопараметрической оптической биопсии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при малоинвазивных хирургических операциях» в рамках гранта РФФИ № 18-15-00201 (2018-2020 гг.); «Разработка мультимодальной оптической диагностической технологии для анализа структурно-функционального состояния печени при чрескожной пункционной биопсии» в рамках гранта РФФИ № 21-15-00325 (2021-2023 гг.); «Оптические свойства паренхимы печени и желчи как прогностические признаки печеночной недостаточности и диагностические маркеры этиологии обструктивного поражения желчевыводящих путей при механической желтухе» в рамках гранта РФФИ № 23-25-00487 (2023-2024 гг.); «Механизм нейродегенерации: древняя молекула как необходимый элемент физиологии и патологии клеток мозга» в рамках гранта Правительства 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 №075-15-2024-011 (2024-2026 гг.); «Оптическая система экспресс-диагностики опухолей печени» в рамках гранта Фонда содействия инновациям по программе «Студенческий стартап» № 235ГССС15-L/78517 (2022-2023 гг.).

#### **Достоверность полученных результатов.**

Достоверность представленных результатов диссертационного исследования подтверждается воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных методов спектрофотометрии и спектроскопии, полученных на сертифицированных оптических приборах, а также их соответствием результатам других работ в данной области исследования. Основные результаты работы опубликованы в российских и международных рецензируемых научных журналах.

#### **Методы исследования.**

Для решения задач исследования применялись оптические методы ФС и СДО (*in vivo* исследования на модельных животных и исследования пациентов в условиях клиники), спектрофотометрии (*ex vivo* исследования на модельных животных). Результаты работы получены на основе методов прикладной математической статистики, экспертного оценивания, методов аналитического моделирования спектров поглощения и диффузного отражения на основе закона Бугера-Ламберта-Бера и модели диффузионного приближения теории переноса излучения, линейного дискриминантного анализа (ЛДА). Обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью программного обеспечения OriginPro, MATLAB и с использованием среды разработки Spyder на языке программирования Python.

#### **Личный вклад автора.**

Личный вклад автора заключается в проведении обзора литературных источников по текущему состоянию диагностики функционального состояния печени и прогнозирования ПН у больных с синдромом МЖ; формулировке специализированных МТТ к устройству на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии, необходимому для регистрации данных в рамках поставленной задачи; в планировании и проведении экспериментальных исследований в клинических условиях; сравнительном анализе, в представлении и интерпретации результатов, в разработке критериев для моделей классификации и метода дифференциального анализа функционального состояния печени на основании проведённой аналитической работы.

Результаты работы получены автором лично либо при его непосредственном участии. Постановка задач диссертационного исследования и обсуждение результатов проводились совместно с научным руководителем.

#### **Апробация результатов диссертационной работы.**

Апробация результатов диссертационной работы проведена на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница».

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 11 международных и 9 всероссийских конференциях, в том числе: Международная конференция Saratov Fall Meeting (2020-2024 – Саратов, Россия); Всероссийская научно-техническая конференция молодых учёных и специалистов «Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы» (2020-2022 – Рязань, Россия); Международная научно-техническая конференция «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (2020 – Россия); Международная конференция European Conferences on Biomedical Optics (2021 – Мюнхен, Германия), Всероссийский конгресс молодых учёных (2022 – Санкт-Петербург, Россия), Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ» (2022 – Владимир-Суздаль, Россия); Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике (2020-2022 – Самара, Россия); Современные методы исследования в клеточной биологии и медицине (2023 – Орел, Россия); V Международная научная конференция «Наука будущего» и VIII Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых» (2023 – Орел, Россия); Всероссийская научная конференция с международным участием «Невская фотоника» (2023 – Санкт-Петербург, Россия); Международная конференция «Laser Optics (ICLO 2024)» (2024 – Санкт-Петербург, Россия).

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 34 работы, из которых 8 работ в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК, и 11 статей, индексируемых в наукометрических базах Web of Science и Scopus (3 статьи в рецензируемом журнале 1-ого квартала). Получен 1 патент (№ 2709830) и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ (№ 2023666425; № 2025613551).

#### **Объём и структура диссертационной работы.**

Диссертационная работа изложена на 195 страницах машинописного текста, содержит 44 иллюстрации, 19 таблиц и состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка литературы, включающего 323 наименования.

### **Содержание работы**

Во **введении** раскрывается актуальность темы диссертационного исследования, определяются цели и задачи, а также научная новизна и положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** посвящена обзору, анализу и описанию современного состояния проблемы диагностики функционального состояния печени пациентов с МЖ. Описаны причины возникновения и особенности нарушения функционального состояния печени у больных с синдромом МЖ, а также современные подходы к диагностике и лечению. Рассмотрены возможности и ограничения методов лабораторной и инструментальной диагностики, прогностических шкал и систем классификации для решения данной медицинской проблемы. Существующие методы позволяют судить о функциональном состоянии печени по нарушениям той или иной функции по совокупным косвенным результатам. Проведенный обзор продемонстрировал актуальность поиска дополнительных объективных критериев для своевременной оценки прогрессирования ПН и разработки технологий для клинической практики.

Проведена экспертная оценка с привлечением специалистов в области миниинвазивной абдоминальной хирургии, показавшая, что вероятность ложноотрицательного определения положительной динамики состояния пациента в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии составляет 0,31..0,41 при допустимом уровне 0,21. Обоснована актуальность разработки метода, позволяющего на основе методов ФС и СДО напрямую осуществлять

дифференциальный анализ функционального состояния печени и выявлять возможную отрицательную динамику состояния пациента на первых этапах лечения.

В предварительных исследованиях обосновано применение ФС как метода оценки энергетического состояния клеток путем сравнения результатов измерения флуоресцентными методами визуализации с измерением уровня АТФ с помощью конфокальной микроскопии в митохондриях в норме и при гипоксии.

**Вторая глава** посвящена обоснованию специализированных МТТ, предъявляемых к устройствам флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии.

Для канала СДО было проведено экспериментальное исследование и моделирование оптических характеристик паренхимы печени с различным содержанием тканевых хромофоров (гемоглобина, воды, липидов) и желчи. Исследование включало в себя измерение срезов тканей печени лабораторных крыс и образцов желчи человека. Для уменьшения влияния поглощающих свойств гемоглобина у крыс проводилась процедура перфузирования изотоническим раствором для удаления крови из сосудов печени. Для измерения оптических характеристик желчи использовались 9 образцов желчи, полученных у пациентов БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» с диагнозом МЖ.

Полное и коллимированное пропускание, а также диффузное отражение измерялись с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-2600 с интегрирующей сферой ISR-2600Plus (Shimadzu Corporation, Япония) в диапазоне 220-1400 нм. Коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния и фактор анизотропии рассчитывались методом обратного добавления-удвоения. Для расчета оптических характеристик были использованы измеренные характеристики и известные литературные данные. Суммарные зависимости коэффициента поглощения были рассчитаны по формуле при изменении содержания одного из хромофоров или тканевой сатурации (рисунок 1):

$$\mu_a^{\text{печень}} = C_{\text{кровь}}(StO_2\mu_a^{\text{HbO}_2} + (1 - StO_2)\mu_a^{\text{Hb}}) + C_{\text{вода}}\mu_a^{\text{вода}} + C_{\text{липиды}}\mu_a^{\text{липиды}} + C_{\text{желчь}}\mu_a^{\text{желчь}} + (1 - C_{\text{кровь}} - C_{\text{вода}} - C_{\text{липиды}} - C_{\text{желчь}})\mu_a^{\text{перфузированная}}, \quad (1)$$

где  $\mu_a^{\text{печень}}$  – коэффициент поглощения тканей печени;  $C_{\text{кровь}}$ ,  $C_{\text{вода}}$ ,  $C_{\text{липиды}}$ ,  $C_{\text{желчь}}$  – доли крови, воды, липидов и желчи в печени, соответственно;  $StO_2$  – тканевая сатурация;  $\mu_a^{\text{HbO}_2}$ ,  $\mu_a^{\text{Hb}}$ ,  $\mu_a^{\text{вода}}$ ,  $\mu_a^{\text{липиды}}$ ,  $\mu_a^{\text{желчь}}$ ,  $\mu_a^{\text{перфузированная}}$  – коэффициенты поглощения оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, воды, липидов, желчи и тканей печени после перфузирования.

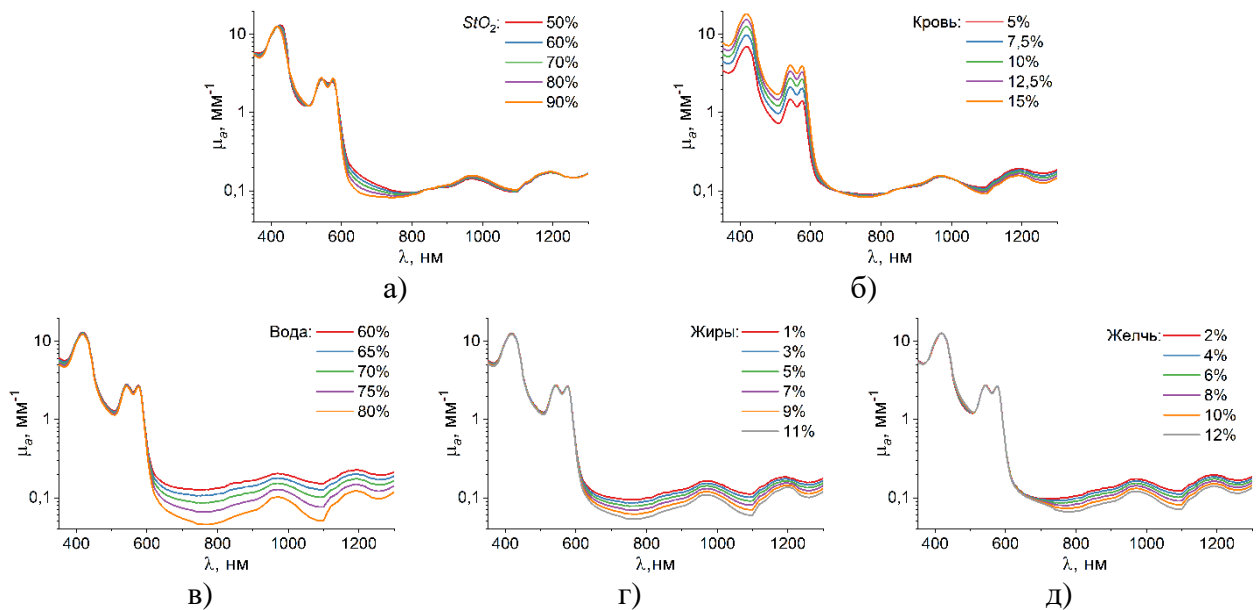


Рисунок 1 – Результаты расчета коэффициента поглощения при изменении тканевой сатурации (а) и содержания крови (б), воды (в), липидов (г) и желчи (д)

Для моделирования спектров диффузного отражения была выбрана аналитическая модель диффузионного приближения. Диапазоны, выделенные на рисунке 2, были использованы для уточнения МТТ к диапазону спектрометра и широкополосного источника излучения (не менее 400-1000 нм), а также учитывались для канала ФС.

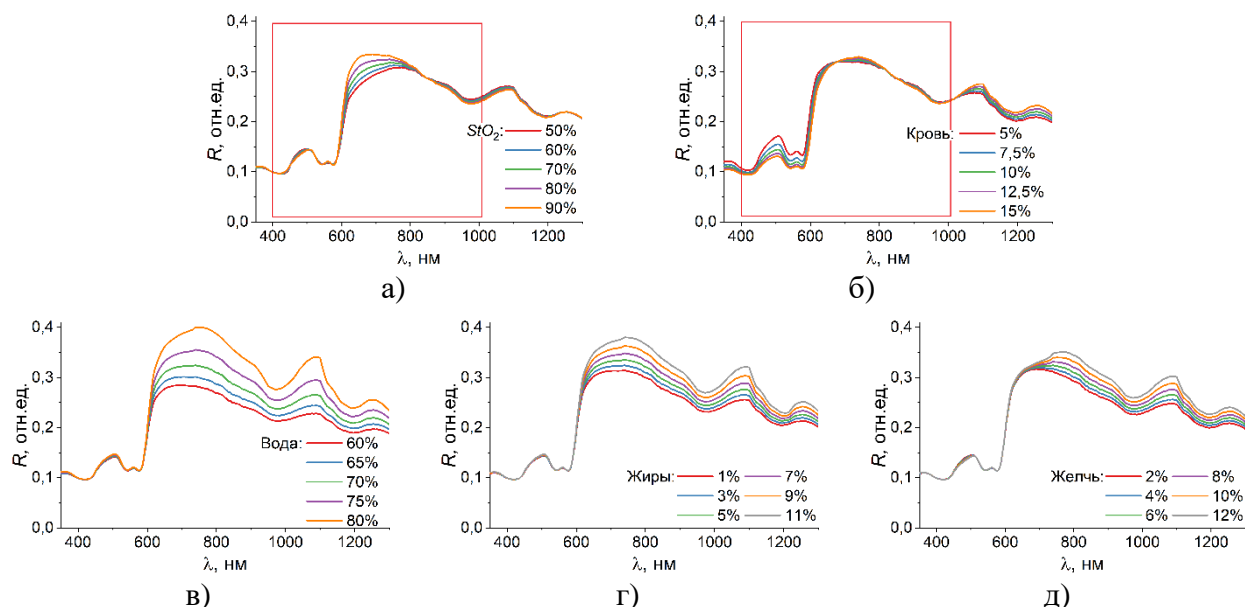


Рисунок 2 – Результаты моделирования спектров диффузного отражения печени для различной тканевой сатурации (а) и различного содержания крови (б), воды (в), липидов (г) и желчи (д)

С целью обоснования специализированных МТТ, предъявляемых к каналу ФС, был проведен обзор содержания эндогенных флуорофоров паренхимы печени, а также измерение спектров флуоресценции основных эндогенных флуорофоров с известными свойствами в различных концентрациях, сопоставимых с концентрациями в биологических тканях. Измерения проводились с помощью экспериментальной установки, включавшей в себя спектрометр FLAME T-VIS-NIR-ES (Ocean Optics, США) с диапазоном 350-1000 нм, светодиод 365 нм, лазерный диод 450 нм, отсекающие фильтры 400 нм и 495 нм FGL400 и FGL495 (Thorlabs Inc., США). Результаты измерений (рисунок 2) продемонстрировали пригодность выбранных характеристик монохроматических источников и спектрометра к дальнейшей регистрации спектров флуоресценции печени.

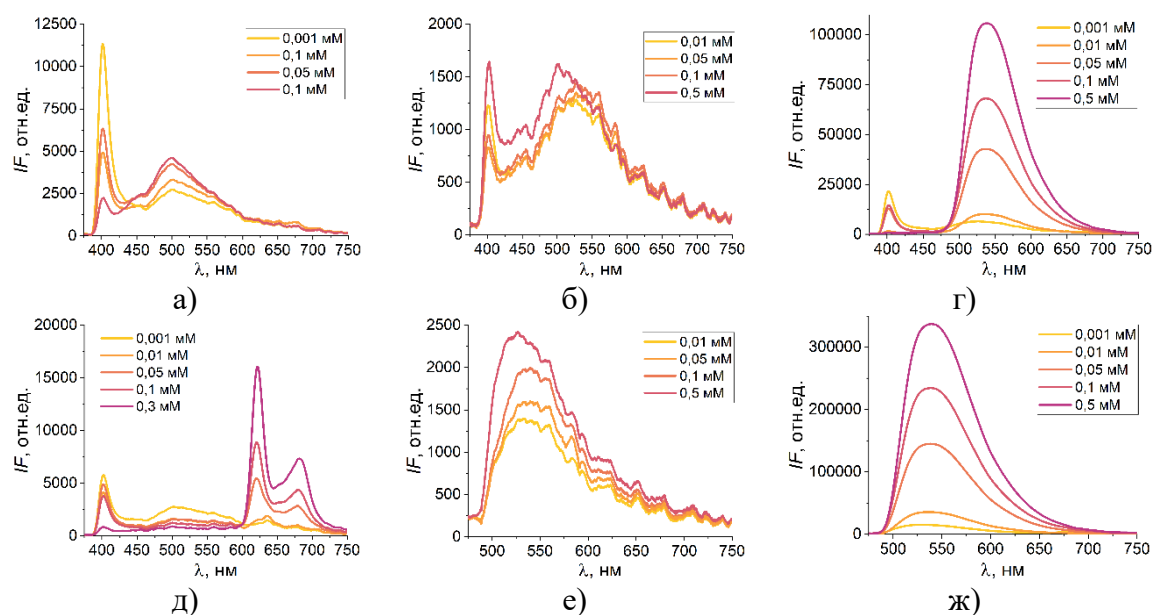
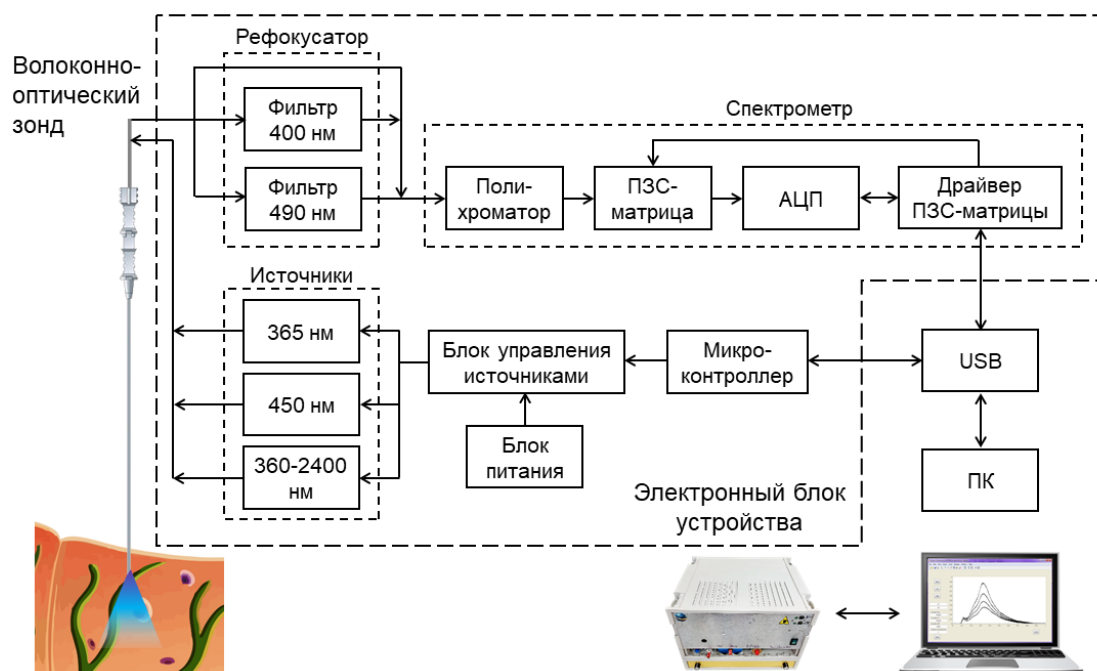


Рисунок 3 – Спектры флуоресценции для длины волны возбуждения 365 нм: восстановленный никотинамидадениндинуклеотид – НАДН (а), билирубин (б), флавинадениндинуклеотид – ФАД (в) и протопорфирин IX (г); и для длины волны 450 нм: билирубин (д) и ФАД (е)

По результатам измерений были сформулированы специализированные МТТ, обеспечивающие возможность проведения интраоперационной оптической диагностики печени методами ФС и СДО. На базе научно-технологического центра биомедицинской фотоники ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» была собрана экспериментальная система для оценки функционального состояния печени на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии (рисунок 4).



АЦП – аналого-цифровой преобразователь, USB – интерфейс связи с компьютером, ПК – персональный компьютер

Рисунок 4 – Функциональная схема устройства флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии

На следующем этапе проводилось *in vivo* исследование чувствительности разработанного канала ФС к изменениям концентрации основных эндогенных флуорофоров, отражающих метаболическую активность в митохондриях клеток (рисунок 5).

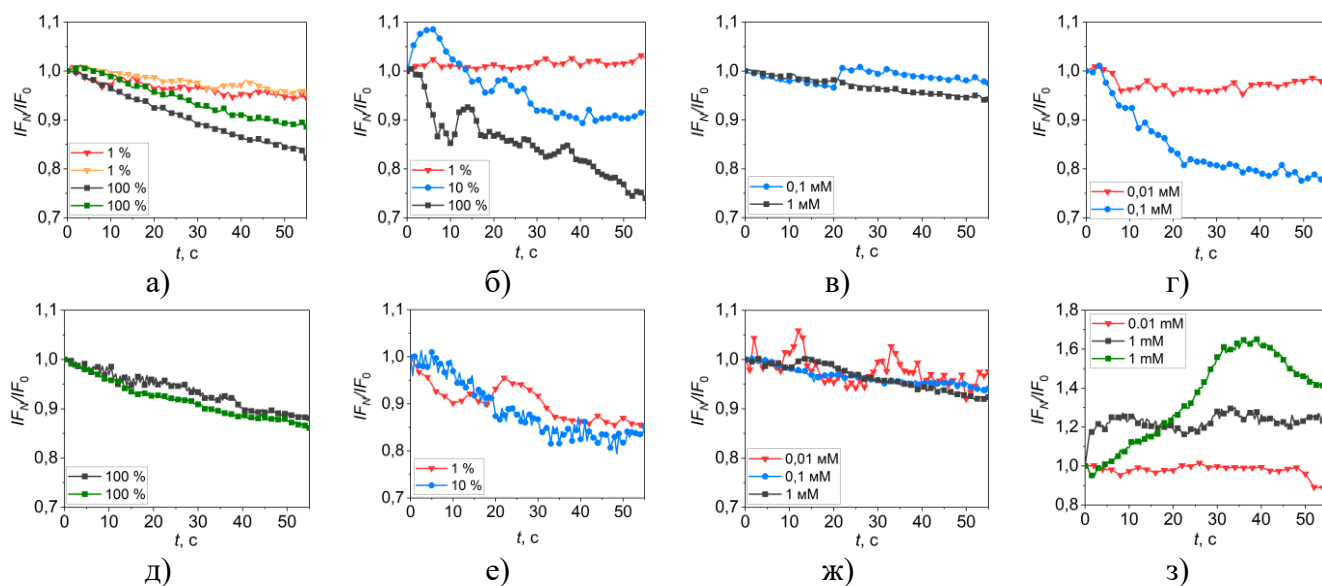


Рисунок 5 – Динамика изменения максимальной интенсивности флуоресценции: для источника излучения 365 нм после нанесения ДМСО: кожа (а), печень (б); после нанесения СССР: кожа (в), печень (г); для источника излучения 450 нм после нанесения ДМСО: кожа (д), печень (е), после нанесения СССР: кожа (ж), печень (з)

Был разработан протокол ингибиторного анализа, включающий в себя регистрацию спектров флуоресценции *in vivo* на поверхности предварительно подготовленных участков тканей кожи, скелетных мышц, печени и сердца модельного животного (крысы линии Wistar) после воздействия ингибитором окислительного фосфорилирования. Для моделирования быстрых изменений метаболической активности в клетках использовался раствор разбавителя окислительного фосфорилирования карбонилцианид м-хлорфенил-гидразон (carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone, СССР) в диметилсульфоксиде (ДМСО). Внесение СССР вызывает снижение содержания НАДН в клетках, в то время как содержание ФАД, наоборот, повышается. Растворитель ДМСО повышает проницаемость тканей.

Таким образом, была показана способность канала ФС устройства флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии регистрировать изменения флуоресценции, обусловленные метаболическими изменениями в тканях.

**Третья глава** посвящена регистрации в клинических условиях данных методами ФС и СДО для формирования пространства диагностических признаков. Исследование проводилось на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница».

В первом этапе исследования приняли участие 20 пациентов с диагнозом МЖ. Оптические измерения проводились во время первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Для сравнения были использованы данные, полученные ранее при оптической биопсии методами ФС и СДО у пациентов с новообразованиями печени без синдрома МЖ в тканях печени, не пораженных злокачественным процессом (11 пациентов). Усредненные спектры флуоресценции были сглажены фильтром Савицкого-Голая и нормированы в масштабе от 0 до 100. Следующий этап обработки включал деконволюцию на основе алгоритма Левенберга-Марквардта для вычисления комбинаций гауссовых кривых, отражающих вклад отдельных флуорофоров в общий сигнал. Количество кривых, их центральные длины волн и значения полуширины были выбраны из литературных данных и скорректированы эмпирически, чтобы обеспечить как можно лучшее соответствие измеренным спектрам. Суммарный спектр флуоресценции из рассчитанных кривых определяется формулой гауссовой функции, выраженной через полуширину:

$$F(\lambda) = F_0 + \sum_{i=1}^m \frac{A_i \cdot e^{\frac{-4 \ln(2)(\lambda - \lambda_i)^2}{FWHM_i^2}}}{FWHM_i \cdot \sqrt{\frac{\pi}{4 \ln(2)}}} \quad (2)$$

где  $F_0$  – базовый уровень флуоресценции;  $m$  – число флуорофоров;  $i \in \{0, 1, \dots, m\}$ ,  $A_i$  – площадь под гауссовой кривой  $i$ -го флуорофора;  $\lambda_i$  – центральная длина волны пика флуоресценции  $i$ -го флуорофора;  $FWHM_i$  – полуширина флуоресценции  $i$ -го флуорофора.

Были выделены гауссовы кривые, относящиеся к флуоресценции следующих веществ: коллаген и эластин, НАД(Ф)Н – НАДН и восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН), свободные жирные кислоты, витамин А, билирубин (2 кривые), флавины, липофусцин, порфирины (2 кривые). Анализируемые параметры включали высоту пиков ( $H_i$ ), площади под гауссовыми кривыми ( $A_i$ ) и их относительный вклад в общие площади под спектрами флуоресценции ( $A_i/A_{\text{спектр}}$ ). На основании значений высоты кривых флуоресценции НАД(Ф)Н и флавинов было дополнительно рассчитано редокс-отношение. Статистическая значимость проверялась с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни (рисунок 6). Результаты показали статистически значимое увеличение вклада кривых, отражающих флуоресценцию НАД(Ф)Н, билирубина и флавинов в группе пациентов с МЖ, а также снижение редокс-отношения. Увеличение содержания билирубина приводит к нарушениям процессов окислительного фосфорилирования и системы антиоксидантной защиты, снижению биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов. Преобладание НАД(Ф)Н может указывать на нарушение утилизации кислорода, что приводит к тяжелой гипоксии и последующему повреждению гепатоцитов.

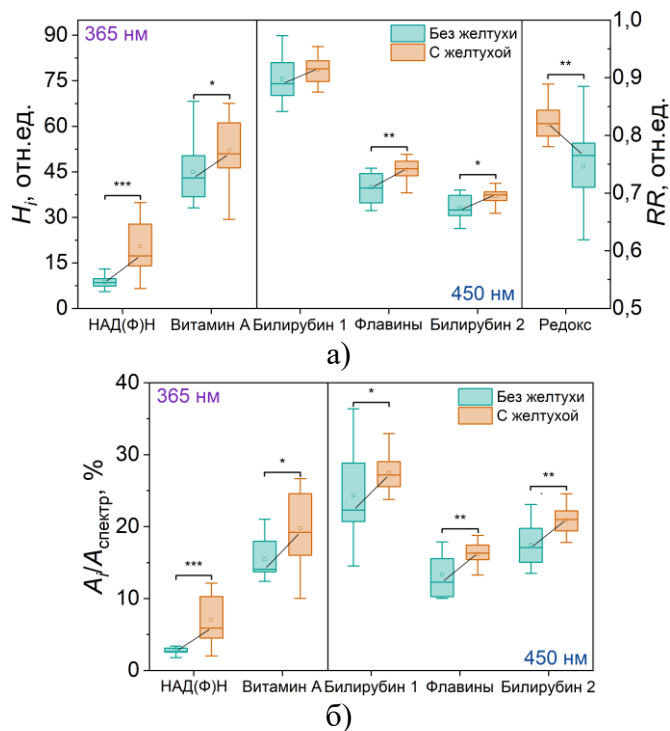


Рисунок 6 – Сравнение параметров гауссовых кривых флуорофоров: высота гауссовых кривых и редокс-отношение (а), процент площади под гауссовыми кривыми (б).  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

(рисунок 7), площади под кривой спектра флуоресценции в нескольких диапазонах (рисунок 8).

На изменения в скорости и реакциях метаболизма гепатоцитов, вызванные гипоксией, также указывают рассчитанные редокс-отношения. Были обнаружены статистически значимые различия во вкладе флуоресценции витамина А, указывающие на нарушение нормального функционирования печени, в том числе из-за МЖ. Также отмечается, что развитие и степень патологических процессов может отражаться по значительному вкладу в спектры флуоресценции липофусцина и наблюдаемому в отдельных случаях повышению флуоресценции порфиринов.

На втором этапе пациенты (40 человек,  $66 \pm 13$  лет) были ретроспективно разделены на группы в зависимости от динамики их состояния – положительная (24 пациента, общее улучшение состояния, снижение уровня билирубина и печёночных ферментов) и отрицательная (16 пациентов, ухудшение состояния, отсутствие снижения или повышение уровня билирубина и печеночных ферментов, мочевины и креатинина).

Анализируемые параметры включали: тканевую сатурацию, высоты и площади гауссовых кривых выбранных флуорофоров

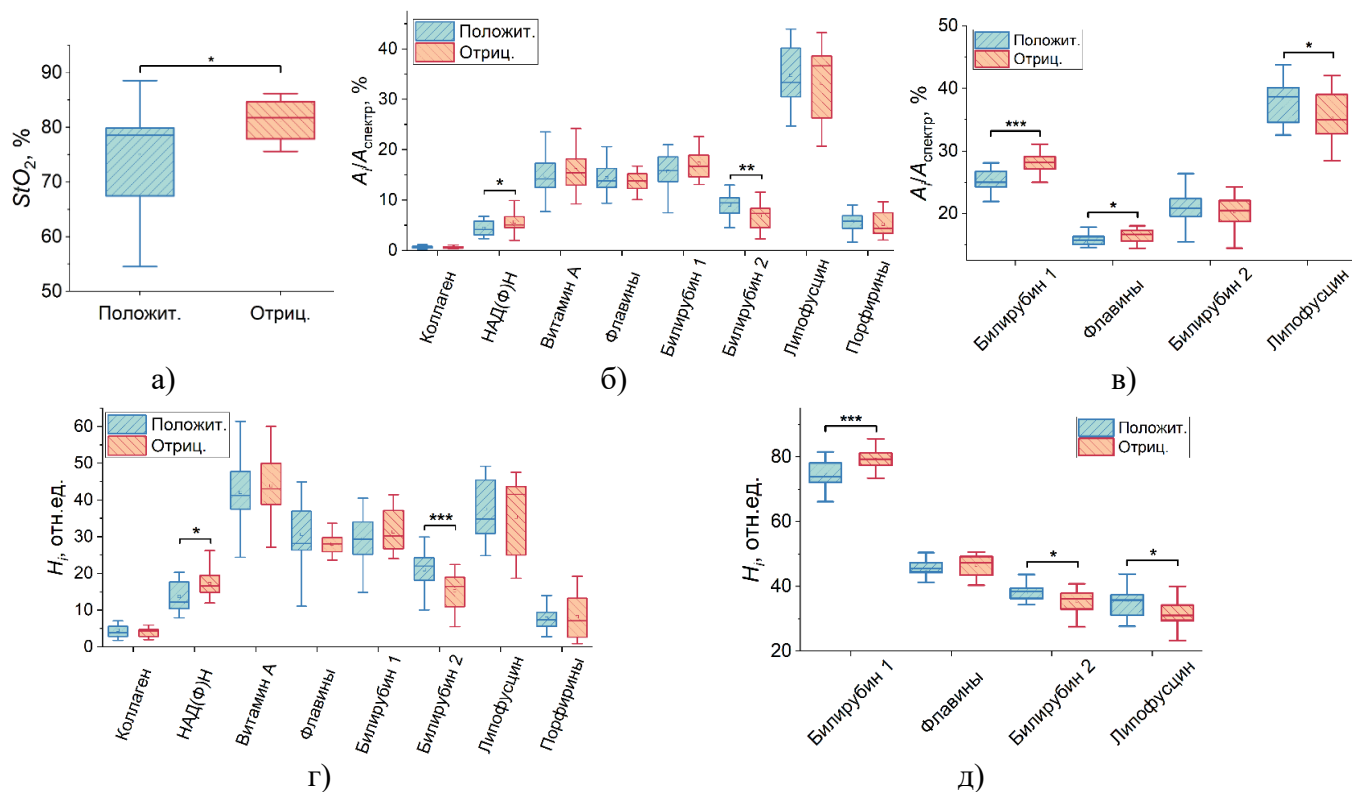


Рисунок 7 – Сравнение между анализируемыми группами: тканевой сатурации (а), процента площади (б,в) и высоты гауссовых кривых (г,д) флуорофоров при возбуждении на длине волны 365 нм (слева) и 450 нм (справа). Статистически значимые различия для: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

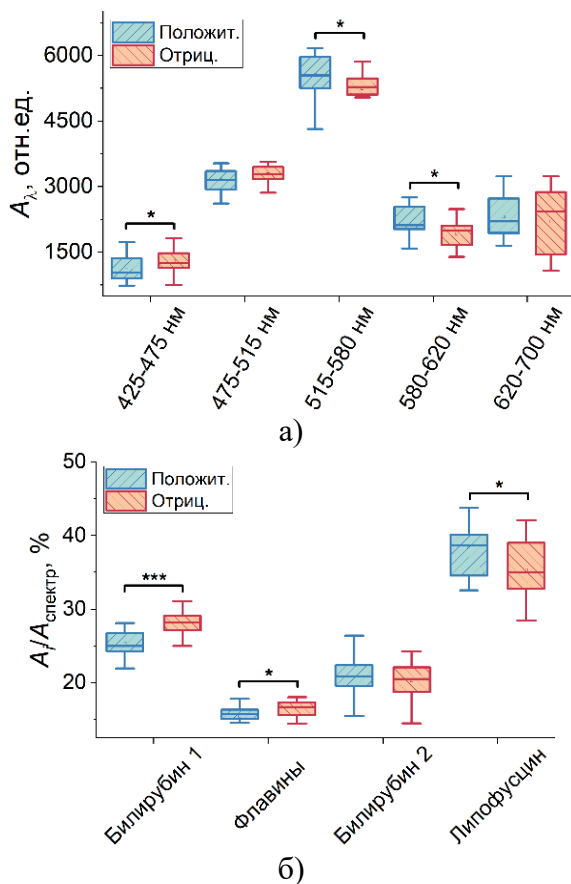


Рисунок 8 – Площади под кривыми спектра флуоресценции при возбуждении на длине волны 365 нм (а) и 450 нм (б).

Статистически значимые различия:  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

для дальнейшей разработки модели классификации.

**Четвертая глава** посвящена разработке классификатора и метода диагностики функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ. Т.к. в разрабатываемом методе предполагается использование двух диагностических параметров, то для решения данной задачи целесообразным представлялось использование линейного дискриминантного анализа (ЛДА). Наименьшие уровни ложноотрицательных результатов были получены при комбинации параметров, указанных в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры точности

Дискриминантные переменные	$Se$	$Sp$	$Acc$	$AUC$	$FNR$	$FPR$
$A_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}}$ ; $A_{\text{билирубин 1}}^{450 \text{ нм}}$	0,88	0,90	0,89	0,91	0,12	0,10
$StO_2$ ; $A_{565-600 \text{ нм}}^{450 \text{ нм}}$	0,85	0,91	0,89	0,94	0,15	0,09

Для сочетаний параметров, полученных методами ФС и СДО, ФС на длинах волны 365 нм и 450 нм, были синтезированы дискриминантные функции:

$$f_1(A_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}}, A_{\text{билирубин 1}}^{450 \text{ нм}}) = -0,53 \cdot A_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}} + 1,13 \cdot A_{\text{билирубин 1}}^{450 \text{ нм}} - 26,56; \quad (3)$$

$$f_2(StO_2, A_{565-600 \text{ нм}}^{450 \text{ нм}}) = 0,22 \cdot StO_2 - 0,02 \cdot A_{565-600 \text{ нм}}^{450 \text{ нм}} + 27,22. \quad (4)$$

На рисунке 9 представлены результаты ЛДА для двух пар параметров. Выбор двух сочетаний параметров, получаемых разными методами, обусловлен предоставлением возможности врачу-

Для липофусцина не было отмечено статистически значимых различий, тем не менее данные кривые вносили значительный вклад в спектры флуоресценции, а также наблюдалось повышение медианного значения в группе пациентов с негативной динамикой. Различия, аналогичные тем, что наблюдались при сравнении с данными пациентов без синдрома МЖ, также отмечались для НАД(Ф)Н и флавинов. Повышение тканевой сатурации в группе пациентов с отрицательной динамикой послеоперационного периода вместе с повышением вклада НАД(Ф)Н в спектры флуоресценции как в данной выборке, так и при сравнении с пациентами без синдрома МЖ может указывать на более выраженное проявление тканевой гипоксии из-за нарушения способности клеток к утилизации кислорода.

Диапазоны на рисунке 8 были выбраны дополнительно, т.к. было замечено, что несмотря на то, что ряд кривых флуорофоров не проявили статистически значимых различий, тем не менее их вклад значителен и влияет на форму спектров в определенных диапазонах, что было подтверждено далее, особенно для диапазонов, связанных с флуоресценцией билирубина, липофусцина, порфиринов, а также НАД(Ф)Н и флавинов, непосредственно участвующих в биохимических реакциях клеточного метаболизма.

Параметры, показавшие статистически значимые различия между группами, были выбраны

хирургу оценить разные параметры функционального состояния, исходя из индивидуальных особенностей пациента, а также случаями, если регистрация данных одним из каналов будет затруднено.

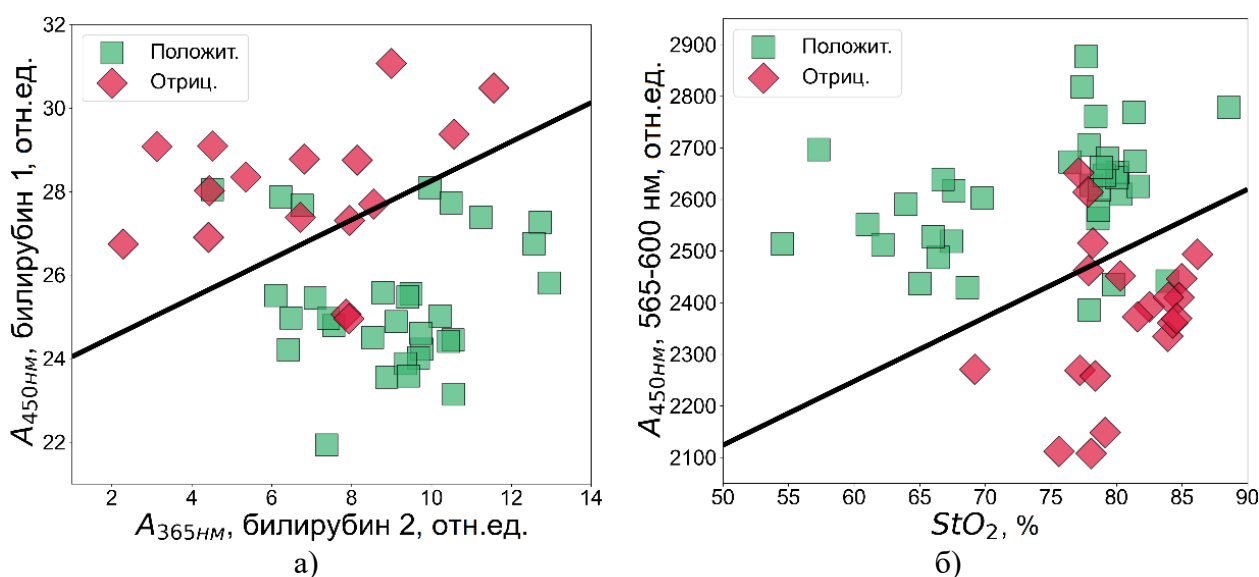


Рисунок 9 – Диаграммы рассеяния значений выбранных параметров, полученные для  $f_1(A_{\text{билирубин } 2}^{365\text{ нм}}, A_{\text{билирубин } 1}^{450\text{ нм}})$  (а) и  $f_2(StO_2, A_{565-600\text{ нм}}^{450\text{ нм}})$  (б)

Для полученных моделей классификации было проведено сравнение с результатами оценки по классификации тяжести МЖ по Э.И. Гальперину (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение параметров точности для методов классификации прогнозирования послеоперационного состояния пациентов МЖ

Метод классификации	$Se$	$Sp$	$Acc$
ЛДА – $A_{\text{билирубин } 2}^{365\text{ нм}}$ ; $A_{\text{билирубин } 1}^{450\text{ нм}}$	0,88	0,90	0,89
ЛДА – $StO_2$ ; $A_{565-600\text{ нм}}^{450\text{ нм}}$	0,85	0,91	0,89
Классификация тяжести МЖ по Э.И. Гальперину	0,47	0,63	0,54

Применение методов ФС и СДО позволяет синтезировать решающие правила для выявления пациентов с положительной и отрицательной динамикой лечения после билиарной декомпрессии с уровнем ошибки первого рода менее 0,2.

Предложен метод (рисунок 10) диагностики функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния для выявления пациентов с ПН и прогнозирования отрицательной динамики течения заболевания при проведении первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Метод основан на регистрации спектров флуоресценции и диффузного отражения с использованием устройства флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии с волоконно-оптическим зондом, их последующей обработке и вычислении диагностических параметров, входящих в дискриминантные функции. На основании анализа полученных значений делается вывод о тяжести и предполагаемой динамике состояния пациентов после первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей.

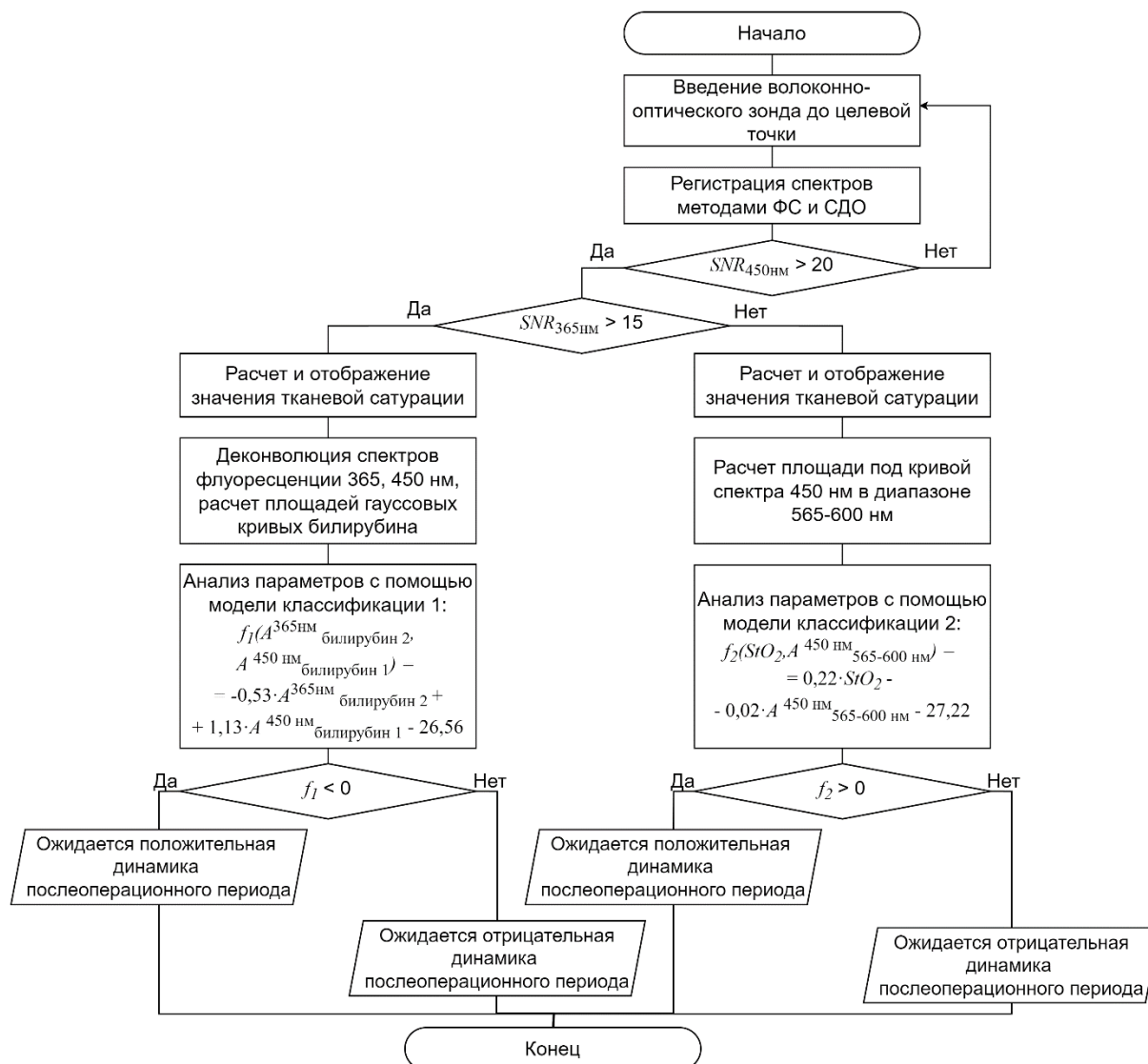


Рисунок 10 – Блок-схема метода дифференциального анализа функционального состояния печени с синдромом МЖ во время проведения первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей

**В заключении** сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и перспективы дальнейшего развития данной тематики.

### Основные результаты

1) Проведённый анализ состояния современных методик исследования, применяемых в клинической практике для диагностики функционального состояния печени при лечении синдрома МЖ, показал, что несмотря на широкий ряд лабораторных и инструментальных методов, а также прогностических шкал, моделей и систем, проблема поиска дополнительных критериев для дифференциального анализа функционального состояния печени, своевременного выявления и определения степени ПН с помощью простых подходов, дающих прямой объективный результат, остается актуальной.

2) Проведено обоснование специализированных МТТ к устройствам на основе флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии для дифференциального анализа функционального состояния печени с учетом оптических свойств паренхимы печени, а именно: различных параметров содержания крови, желчи, воды и липидов; содержания и оптических характеристик эндогенных флуорофоров. С помощью разработанной экспериментальной установки проведены предварительные исследования для тестирования чувствительности канала ФС к метаболическим изменениям в биологической ткани.

3) Проведена регистрация оптических данных в клинических условиях с привлечением пациентов (40 человек) с диагностированным синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния с помощью флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии во время билиарной декомпрессии для выделения пространства диагностических признаков, использованных далее с целью разработки модели классификации функционального состояния печени в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии.

4) На основе теоретических исследований и анализа экспериментальных данных разработаны модели классификации для прогнозирования отрицательной динамики состояния пациентов с синдромом МЖ в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии, включающие в себя параметры вкладов гауссовых кривых (высота, процент площади в общей площади спектра), рассчитываемые по спектрам флуоресценции для длин волн возбуждения 365 и 450 нм, либо по спектрам флуоресценции для длины волны возбуждения 450 нм и спектрам диффузного отражения (площадь под кривыми флуоресценции и тканевая сатурация), регистрируемым *in vivo*, и обеспечивающие прогнозирование отрицательной динамики с чувствительностью 0,88 и 0,85, специфичностью 0,90 и 0,91, площадью под ROC-кривой 0,91 и 0,94, для каждой из моделей соответственно.

5) Разработан метод дифференциального анализа функционального состояния печени пациентов с синдромом МЖ, основанный на регистрации параметров флуоресценции и диффузного отражения *in vivo* с использованием устройства флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии со специальным волоконно-оптическим зондом и направленный на прогнозирование динамики течения послеоперационного периода билиарной декомпрессии с помощью предложенной модели классификации с вероятностью ложноотрицательного результата 0,12 и 0,15 в зависимости от модели, что соответствует результатам экспертной оценки.

### **Список научных работ, опубликованных автором по теме диссертации**

#### **Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК:**

1. **Кандурова, К.Ю.** Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии / К.Ю. Кандурова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, А.Л. Альянов, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев, В.Ф. Мурадян, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – 17, №3. – С. 71-79.
2. **Кандурова, К.Ю.** Апробация тонкоигольного оптического зонда для регистрации изменений флуоресценции коферментов клеточного дыхания / К.Ю. Кандурова, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, В.В. Дрёмин, Е.С. Серёгина, А.Ю. Винокуров, А.В. Мамошин, А.В. Борсуков, Ю.В. Иванов, А.В. Дунаев // Оптика и спектроскопия. – 2020. – 128, №6. – С. 736-745.
3. Дунаев, А.В. Методы биомедицинской фотоники в решении задач диагностики / А.В. Дунаев, Е.В. Потапова, Ю.И. Локтионова, Е.О. Брянская, **К.Ю. Кандурова**, И.Н. Новикова // Медицинская техника. – 2022. – Т. 5(335). – С. 27-31.
4. **Кандурова, К.Ю.** Спектрофотометрические исследования оптических характеристик печени и желчи в диапазоне 350-1300 нм / **К.Ю. Кандурова** // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2023. – Т. 5(361). – С. 117-126.
5. **Кандурова, К.Ю.** Исследование оптических свойств печени крыс и желчи человека в диапазоне длин волн 350–1300 нм / **К.Ю. Кандурова**, Д.С. Сумин, А.А. Палалов, Е.С. Серёгина, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Медицинская физика. – 2023. – Т. 2. – С. 53-54.
6. Потапова, Е.В. Устройство флуоресцентно-отражательной спектроскопии в диагностике заболеваний печени / Е.В. Потапова, А.В. Мамошин, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, **К.Ю. Кандурова**, В.В. Шуплецов, Д.С. Сумин, А.В. Дунаев // Медицинская физика. – 2023. – Т. 2. – С. 85.
7. **Кандурова, К.Ю.** Возможности флуоресцентно-отражательной спектроскопии для классификации функционального состояния печени пациентов с механической желтухой / **К.Ю. Кандурова**, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2024. – Т. 5(367). – С. 164-173.

8. **Кандурова, К.Ю.** Метод и устройство мультимодальной диагностики функционального состояния печени на основе флуоресцентно-отражательной спектроскопии / **К.Ю. Кандурова**, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2024. – Т. 6(368). – С. 108-117.

**Публикации в научных журналах и изданиях, индексируемых в наукометрических базах Scopus и Web of Science:**

9. **Kandurova, K.** Fiber-Optic System for Intraoperative Study of Abdominal Organs during Minimally Invasive Surgical Interventions / **K. Kandurova**, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, A. Dunaev // *Applied Sciences.* – 2019. – 9, №2. – P. 217.

10. Dremin, V. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, **K. Kandurova**, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev // *Scientific Reports.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 14200

11. Zherebtsov, E. Machine Learning Aided Photonic Diagnostic System for Minimally Invasive Optically Guided Surgery in the Hepatoduodenal Area / E. Zherebtsov, M. Zajnulina, **K. Kandurova**, E. Potapova, V. Dremin, A. Mamoshin, S. Sokolovski, A. Dunaev, E.U. Rafailov // *Diagnostics.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 873.

12. **Kandurova, K.** Fluorescence lifetime optical biopsy of the hepatocellular carcinoma in murine model / **K. Kandurova**, V. Shupletsov, E. Potapova, V. Dremin, E. Zherebtsov, A. Dunaev // *Proc. SPIE.* – 2021. – Vol. 11919. – Art. 1191922.

13. Potapova, E. Endofluorescence Imaging of Murine Hepatocellular Carcinoma Cell Culture by Fluorescence Lifetime Microscopy with Modulated CMOS Camera / E. Potapova, E. Zherebtsov, **K. Kandurova**, A. Palalov, V. Dremin, A. Dunaev // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering.* – 2022. – Vol. 8(1). – Art. 010303.

14. Zherebtsov, E.A. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma / E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Mamoshin, V.V. Shupletsov, **K.Y. Kandurova**, V.V. Dremin, A.Y. Abramov, A.V. Dunaev // *Biomedical Optics Express.* – 2022. – Vol. 13(2). – P. 633-646.

15. **Kandurova, K.** Optical Properties of Perfused Rat Liver Tissues / **K. Kandurova**, A. Palalov, E. Seryogina, V. Dremin, A. Dunaev, E. Potapova // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering.* – 2022. – Vol. 9(1). – Art. 010303.

16. Zherebtsov, E. Optical needle biopsy for multimodal detection of the malignant liver tumours / E. Zherebtsov, A. Mamoshin, V. Shupletsov, E. Potapova, **K. Kandurova**, V. Dremin, A. Dunaev // *Proc. SPIE.* – 2022. – Vol. 12147. – Art. 121470J.

17. **Kandurova, K.** The application of the multimodal approach for studying optical properties of bile in obstructive jaundice / **K. Kandurova**, N. Golubova, V. Prizemin, D. Sumin, N. Adamenkov, V. Shabalina, A. Mamoshin, E. Potapova // *Proc. SPIE.* – 2022. – Vol. 12147. – Art. 121470N.

18. **Kandurova, K.Y.** Deconvolution of the fluorescence spectra measured through a needle probe to assess the functional state of the liver / **K.Y. Kandurova**, D.S. Sumin, A.V. Mamoshin, E.V. Potapova // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2023. – Vol. 55(7). – P. 690-701.

19. Potapova, E. Therapeutic and diagnostic algorithm for patients with obstructive jaundice based on the estimation of the optical characteristics of the liver and bile / E.V. Potapova, **K.Y. Kandurova**, V.N. Prizemin, D.S. Sumin, A.V. Mamoshin // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering.* – 2024. – Vol. 10(4). – Art. 040304.

**Публикации в материалах конференций, индексируемых в РИНЦ:**

20. **Кандурова, К.Ю.** Применение флуоресцентно-отражательной спектроскопии для задач диагностики злокачественных новообразований печени / **К.Ю. Кандурова**, В.В. Шуплецов, Е.В. Потапова, В.В. Дрёмин // *Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации: сб. тр. XXIX Междунар. науч.-техн. конф., 14–20 сентября 2020 г.* – СПб.: ГУАП. – 2020. – С. 186–187.

21. Шуплецов, В.В. Исследование окислительного стресса в клетках печени с перевитой опухолью / В.В. Шуплецов, **К.Ю. Кандурова**, В.В. Дрёмин, Е.В. Потапова // *Современные*

технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации: сб. тр. XXIX Междунар. науч.-техн. конф., 14–20 сентября 2020 г. – СПб.: ГУАП. – 2020. – С. 199–200.

22. **Кандурова, К.Ю.** Изучение интенсивности и времени жизни флуоресценции перевитой гепатоцеллюлярной карциномы мышей / **К.Ю. Кандурова**, В.В. Шуплецов, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов // XVIII Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике: сборник трудов конференции, (Самара, 10–14 ноября 2020 г.). – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук. – 2020. – С. 118-119.

23. **Кандурова, К.Ю.** Измерение параметров интенсивности и времени жизни флуоресценции с использованием тонкоигольного волоконно-оптического зонда на модели гепатоцеллюлярной карциномы мышей / **К.Ю. Кандурова**, В.В. Шуплецов, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, А.В. Мамошин, А.В. Дунаев // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы – Биомедсистемы-2020: сб. тр. XXXIII Всерос. науч.-техн. конф. студ., мол. ученых и спец., 9-11 декабря 2020г. / под общ. ред. В.И. Жулева. – Рязань: ИП Коняхин А.В. (Book Jet). – 2020. – С. 128-131.

24. **Кандурова, К.Ю.** Методология исследования оптических свойств печени / **К.Ю. Кандурова**, А.А. Палалов, Е.С. Серегина, В.В. Дрёмин, Е.В. Потапова // XIX Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике: Сборник трудов конференции, Самара, 09–13 ноября 2021 года. – Москва: Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук. – 2021. – С. 232-234.

25. **Кандурова, К.Ю.** Мультимодальный подход к исследованию свойств желчи для установления этиологических факторов механической желтухи / **К.Ю. Кандурова**, Н.В. Голубова, М.С. Денисов, В.В. Шабалин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы (Биомедсистемы-2021) : Сборник трудов XXXIV Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов, Рязань, 08–10 декабря 2021 года. – Рязань: ИП Коняхин А.В. (BookJet). – 2021. – С. 77-80.

26. Потапова, Е.В. Тонкоигольная оптическая биопсия как метод повышения диагностической эффективности чрескожной пункционной биопсии печени / Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, В.В. Шуплецов, **К.Ю. Кандурова**, В.В. Дрёмин, А.В. Мамошин, А.В. Дунаев // 15 Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2022». – Владимир-Суздаль. – 2022. – Т. 1. – С. 54-58.

27. **Кандурова, К.Ю.** Оптические исследования проб желчи пациентов с синдромом механической желтухи / **К.Ю. Кандурова**, Н.В. Голубова, В.Н. Приземин, Д.С. Сумин, Н.А. Адаменков, В.В. Шабалин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // 15 Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2022». – Владимир-Суздаль. – 2022. – Т. 1. – С. 71-75.

28. **Кандурова, К.Ю.** Сравнительный анализ вклада флуорофоров в спектры флуоресценции у пациентов с различными заболеваниями печени / **К.Ю. Кандурова**, Д.С. Сумин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // XX Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике, посвященный 100-летию со дня рождения Н.Г. Басова: сборник трудов конференции. – 2022. – С. 93-99.

29. Приземин, В.Н. Исследование желчи методом спектроскопии комбинационного рассеяния в рамках оценки печеночной недостаточности при синдроме механической желтухи / В.Н. Приземин, Д.С. Сумин, Н.В. Голубова, **К.Ю. Кандурова**, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // XX Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике, посвященный 100-летию со дня рождения Н.Г. Басова: сборник трудов конференции. – 2022. – С. 426-431.

30. **Кандурова, К.Ю.** Исследование оптических характеристик желчи для оценки функционального состояния печени при механической желтухе / **К.Ю. Кандурова**, Е.В. Потапова // Радиоэлектроника. Проблемы и перспективы развития: сборник трудов Седьмой всероссийской молодежной научной конференции. – 2022. – С. 218-220.

31. **Кандурова, К.Ю.** Изучение состава спектров флуоресценции для оценки функционального состояния тканей печени при механической желтухе / **К.Ю. Кандурова**, Д.С.

Сумин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы – Биомедсистемы-2022: сб. тр. XXXV Всерос. науч.-техн. конф. студ., мол. ученых и спец., 7-9 декабря 2022 г. – 2022. – С. 81-83.

32. **Кандурова, К.Ю.** Спектральный состав флуоресценции печени у пациентов с механической желтухой / **К.Ю. Кандурова**, Д.С. Сумин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Современные методы исследования в клеточной биологии и медицине: сборник трудов Всероссийской конференции, г. Орёл: ОГУ имени И.С. Тургенева. – 2023. – С. 41.

33. **Кандурова, К.Ю.** Анализ состава спектров флуоресценции для оценки функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи / **К.Ю. Кандурова**, Д.С. Сумин, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова // Невская фотоника-2023, Всероссийская научная конференция с международным участием, сборник научных трудов (9-13 октября 2023 г.). – 2023. – С. 171.

34. **Кандурова, К.Ю.** Оценка функционального состояния печени пациентов с механической желтухой методами флуоресцентной и отражательной спектроскопии / **К.Ю. Кандурова**, Е.В. Потапова // НейроБайкал 2024: Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции с международным участием по нейробиологии и биофотонике «НейроБайкал 2024», пос. Большие Коты, оз. Байкал, 22-27 июля 2024 года. – 2024. – С.19.

#### **Патенты Российской Федерации на изобретения:**

35. Мамошин, А.В. Патент № 2709830, МПК А61В 6/00, G01N 21/47. Устройство флуоресцентно-отражательной спектроскопии для диагностики очаговых и диффузных новообразований при проведении тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии / А.В. Мамошин, Е.В. Потапова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, **К.Ю. Кандурова**, А.В. Дунаев, М.: РосПатент; – заявл. 21.12.2018; опубл. 23.12.2019.

#### **Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:**

36. **Кандурова, К.Ю.** Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023666425. Программный модуль для управления мультимодальной установкой регистрации спектральных характеристик биологической ткани / **К.Ю. Кандурова**, И.А. Горюнов, В.Н. Приземин, В.В. Шуплецов, Н.В. Голубова, В.В. Дрёмин, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев, М.: РосПатент; – заявл. 18.07.2023; опубл. 01.08.2023.

37. **Кандурова, К.Ю.** Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2025613551. Программный модуль для прогнозирования динамики послеоперационного состояния больных с синдромом механической желтухи / **К.Ю. Кандурова**, М.: РосПатент; – заявл. 04.02.2025; опубл. 12.02.2025.