

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 999.099.03,

созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 мая 2018 г. № 13

О присуждении Маковик Ирине Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата технических наук.

Диссертация «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока» по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения принята к защите 23.03.2018 г. (протокол заседания № 7) диссертационным советом Д 999.099.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94), федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации (302026, г. Орел, ул. Комсомольская, 95), федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85) приказом №1196/нк от 7 октября 2016 года.

Соискатель Маковик Ирина Николаевна, 1991 года рождения, в 2013 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс» с присуждением квалификации инженер по специальности «Инженерное дело в медико-биологической практике», в 2017 году окончила очную аспирантуру при Орловском государственном университете имени И.С. Тургенева по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, работает инженером-исследователем в научно-технологическом центре биомедицинской фотоники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре приборостроения, метрологии и сертификации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат технических наук, доцент Дунаев Андрей Валерьевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», кафедра приборостроения, метрологии и сертификации, доцент кафедры.

Официальные оппоненты:

Мельник Ольга Владимировна – доктор технических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный радиотехнический университет», кафедра информационно-измерительной и биомедицинской техники, профессор кафедры;

Сафонова Лариса Петровна – кандидат технических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», кафедра медико-технических информационных технологий, доцент кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» (г. Тула) **в своем положительном отзыве**, подписанном Прохорцовым Алексеем Вячеславовичем, кандидатом технических наук, доцентом, заведующим кафедрой приборов и биотехнических систем, Коржуком Николаем Львовичем, кандидатом технических наук, профессором кафедры приборов и биотехнических систем, утвержденном проректором по научной работе университета Кухарем Владимиром Денисовичем, доктором технических наук, профессором, указала, что диссертационная работа «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока» соответствует паспорту специальности 05.11.17 Приборы, системы и изделия медицинского назначения и удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Маковик Ирина Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ общим объемом 17,9 печатных листов, в том числе по теме диссертации 25 работ, из них опубликованных в рецензируемых научных журналах – 9 (9,12 печатных листа, авторский вклад 65 %), научных журналах и изданиях, индексируемых в наукометрических базах данных Scopus и Web of Science – 5 (4,97 печатных листа, авторский вклад 60 %), прочих научных изданиях – 2 (1,96 печатных листа, авторский вклад 75 %), материалов международных конференций – 9 (авторский вклад 75 %). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Novikova, I.N. Functional status of microcirculatory-tissue systems during the cold pressor test / I.N. Novikova, A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin // Human Physiology. – 2015. – V. 41. – № 6. – P. 652-658.

2. Маковик, И.Н. Метод неинвазивной диагностики функционального состоя-

ния микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей с помощью холодной прессорной пробы [Текст] / И.Н. Маковик // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2016. – № 6 (320). – С. 103-116.

3. Makovik, I.N. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies [Text] / I.N. Makovik, A.V. Dunaev, V.V. Dremin, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, O.V. Pilipenko, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2017. – V. 11 – № 1. – P. 1750016-1-1750016-15.

4. Mizeva, I.A. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases [Text] / I.A. Mizeva, I.N. Makovik, A.V. Dunaev, A.I. Krupatkin, I. Meglinski // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – V. 22. – №7. – P. 070501-1-070501-3.

На диссертацию и автореферат поступили 8 положительных отзывов из организаций: Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, подписан доктором физико-математических наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ, заведующим кафедрой оптики и биофотоники Тучиным В.В. (Отзыв положительный. Замечания: 1) В автореферате и в тексте диссертационной работы представлены не все методы, применяемые для инструментальной диагностики состояния микроциркуляторного русла и оценки насыщения крови и тканей кислородом; 2) На странице 8 есть фраза «Данные диагностические устройства имеют идентичные каналы измерения ЛДФ и ОТО и позволяют получать диагностическую информацию практически в одном объеме биоткани (около 1-3 мм³)». Однако, судя по приведенным результатам моделирования, указанным на странице 9 это не совсем так. Результаты моделирования глубины проникновения излучения для данных каналов измерения показали различия в глубинах проникновения длин волн применяемых источников излучения (532 нм, 635 нм и 1064 нм), а следовательно, можно говорить о различиях и в диагностических объемах. В работе стоило бы, помимо оценки глубины проникновения излучения, провести оценку диагностического объема; 3) При описании параметров источников оптического излучения автор не указывает один из важнейших параметров – мощность излучения, значение которого является важным при проектировании диагностических систем); Федерального исследовательского центра Института прикладной физики Российской академии наук, подписан кандидатом физико-математических наук, заведующим отделом радиофизических методов в медицине Турчиным И.В., кандидатом физико-математических наук, старшим научным сотрудником отдела радиофизических методов в медицине Субочевым П.В. (Отзыв положительный. Замечания: 1) Не раскрыт вопрос повторяемости результатов при проводимой холодной прессорной пробе; 2) В работе для оценки различий внутри и между группами используются непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона, для обработки полученных данных, возможно, стоило применить методы дисперсионного анализа, например, двухфакторный дисперсионный анализ с повторениями, что повысило бы точность анализа; 3) Ряд рисунков имеют текстовые обозначения, которые трудны для восприятия. На рисунках стоило использовать штриховую заливку при обозначении групп, это сделало бы рисунки более понятными); Института биофизики клетки Российской академии наук, подписан доктором биологических наук, профессором, главным научным сотрудником лаборатории клеточной нейробиологии Чемерисом Н.К., кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории клеточной нейро-

биологии Танканаг А.В. (Отзыв положительный. Замечания: 1) Протокол поведения исследований разбит на несколько этапов (табл. 1), при этом непосредственная регистрация анализируемых сигналов, по-видимому, осуществлялась только на этапах БТ1, БТ2 и БТ3, хотя в тексте автореферата явного указания на это нет. Таким образом, анализируются короткие 5ти-минутные записи колебаний периферической микрогемодинамики. На наш взгляд, было бы более интересно непрерывно регистрировать измеряемые показатели с момента прекращения холодого воздействия до полного восстановления кровотока с последующим анализом зарегистрированных записей по всей длине методами полосовой вейвлет-фильтрации. Очевидно, что холодое воздействие может приводить к возникновению нескольких сменяющих друг друга этапов вазоконстрикции и вазодилатации, и в этой связи анализ динамики амплитуд колебаний в микроциркуляторном русле кожи мог бы дать более интересные результаты по сравнению с анализом усредненных амплитудно-частотных характеристик. Кроме того, еще более интересным было бы измерение параметров непосредственно с момента начала холодной прессорной пробы, хотя такая реализация протокола может вызвать определенные методические трудности; 2) Еще одним методическим замечанием является длительность регистрации - 5 минут. При такой длительности измерений в диапазон эндотелиального ритма (0.01 - 0.02 Гц) попадает в среднем 3-6 колебаний, что не позволяет сделать корректных выводов о состоянии эндотелия стенок сосудов и наличии эндотелиальной дисфункции, которая довольно часто развивается у пациентов с ревматическими заболеваниями; 3) В качестве группы сравнения (контрольная группа) выбраны молодые испытуемые (средний возраст 22 ± 2 года), в то время как средний возраст основной группы пациентов составил 55 ± 14 лет. Было бы более корректным в качестве контроля выбрать испытуемых, сопоставимых по возрасту с основной группой, поскольку известно, что с возрастом происходят изменения в функционировании систем регуляции периферической кожной микрогемодинамики; 4) Автореферат написан четко и ясно, хорошим литературным языком, но при этом в тексте встречаются научные жаргонизмы, например, «вейвлет-спектры ЛДФ» в подписях к рисункам 3 и 5 вместо «амплитудно-частотные спектры»); Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики, подписан доктором физико-математических наук, старшим научным сотрудником, профессором кафедры компьютерной фотоники и видеоинформатики Камшилиным А.А., кандидатом технических наук, старшим преподавателем кафедры компьютерной фотоники и видеоинформатики Маргарянцем Н.Б. (Отзыв положительный. Замечания: 1) В автореферате и диссертационной работе рассмотрены не все методы инструментальной диагностики микроциркуляторного русла и насыщения крови и тканей кислородом, так, например, не рассмотрены методы фотоплетизмографии, транскутанной оксиметрии; 2) В автореферате не обоснован выбор зоны исследования; 3) Для моделирования глубины проникновения излучения в диссертации применяется метод Монте-Карло, однако отсутствует обоснование выбранного подхода к поведению моделирования; 4) При описании параметров оптического зонда не указана мощность источников излучения); Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, подписан доктором физико-математических наук, профессором кафедры лазерных и биотехнических систем Захаровым В.П. и кандидатом физико-математических наук, доцентом кафедры лазерных и биотехнических систем

Братченко И.А. (Отзыв положительный. Замечания: 1) Соискатель указывает, что предлагаемый метод позволяет выявлять сопутствующие микроциркуляторным нарушениям осложнения. Однако в автореферате не раскрыто, что подразумевается под сопутствующими осложнениями и была ли выявлена корреляция при обнаружении осложнений с какими-либо параметрами в анамнезе пациентов; 2) В автореферате не обоснован выбор функциональной нагрузочной пробы. Почему была выбрана именно холодовая прессорная проба, а не окклюзионная проба, являющаяся широко применяемой для оценки микроциркуляторного русла?; 3) В главе 4 представлены результаты оценки глубины проникновения используемых источников излучения, однако количество фотонов, которое было взято при моделировании методом Монте-Карло, не указано. Также при перечислении основных параметров приемного волокна стоило указать мощность источников излучения; 4) На рисунке 6б плохо прорисована часть ROC-кривой); Тамбовского государственного технического университета, подписан доктором технических наук, профессором, заведующим кафедрой биомедицинской техники Фроловым С.В. (Отзыв положительный. Замечания: 1) Из автореферата неясна физиологическая обоснованность вводимых диагностических параметров гемодинамики и тканевого дыхания. Стоило указать физический принцип, на котором базируются данные параметры; 2) Для оценки глубины проникновения лазерного излучения автор применяет метод Монте-Карло, при этом обоснование выбора данного подхода не приводится, возможно, стоило использовать более простые аналитические методы решения поставленной задачи; 3) В предлагаемом устройстве автор реализует комбинацию нескольких оптических технологий в одном диагностическом устройстве, однако не оценивается целесообразность данного подхода с позиции сравнения стоимости готового изделия с существующим на рынке диагностическим оборудованием); Владимирского государственного университета имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых, подписан кандидатом технических наук, доцентом кафедры биомедицинских и электронных средств и технологий Исаковым Р.В. (Отзыв положительный. Замечания: 1) В качестве одного из основных результатов автор указывает разработанный метод диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях. Хотелось бы уточнить, для каких ещё заболеваний кроме ревматических заболеваний может быть применен данный метод и справедлива ли будет синтезированная модель классификации для других патологий и зон обследования; 2) Неясно, почему автор применяет технологии спектроскопии, а не использует, например, технологии имиджинга; 3) Отсутствует обоснование выбора материнской функции вейвлета); Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, подписан кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником Федоровичем А.А. (Отзыв положительный. Замечания: 1) Из автореферата неясен принцип, лежащий в основе параметра «скорость потребления кислорода». Как пишет автор, данный параметр позволяет количественно описать процесс диффузии кислорода через стенки микрососудов, что является весьма нетривиальной задачей; 2) Значимые различия в возрастах между исследуемыми группами придают работе феноменологический характер, поскольку рассматриваются 2 граничных состояния - «абсолютно» здоров и болен. Было бы полезно на этом сразу сделать акцент).

На все поступившие замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их

широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и способностью определить научную и практическую ценность диссертации. Ведущая организация является передовым научно-исследовательским образовательным учреждением в области биотехнических систем и информационных технологий, обладает высококвалифицированными научными специалистами, известными в стране и за рубежом, специализирующимися в области проблематики диссертационной работы. Официальные оппоненты не имеют совместных проектов и совместных публикаций с соискателем. Ведущая организация не имеет договорных отношений с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан метод диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях (РЗ), базирующийся на совместном применении лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и пульсоксиметрии (ПО) при холодовой прессорной пробе (ХПП) с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, а также на предложенной модели классификации и диагностических критериях, позволяющий классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и при обнаружении нарушений выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины;

предложено устройство диагностики, основанное на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов при ХПП, позволяющее выявлять микроциркуляторные нарушения при РЗ, сопутствующие им осложнения и их возможные причины, а также рассмотрены медико-технические требования, предъявляемые к источникам зондирующего излучения, в виде оценки глубины проникновения излучения в биоткань выбранных источников излучения в соответствии с заданной геометрией оптического волокна;

доказана перспективность совместного применения методов ЛДФ, ОТО и ПО и последующего вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов при проведении ХПП для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, сопутствующих им осложнений и их возможных причин;

введены модель классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, а также диагностические критерии для выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано применение предложенной модели классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующейся на дискриминантной функции и включающей вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока при ХПП, позволяет классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс существующих базовых методов исследований, включая методы прикладной матема-

тической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и дискриминантного анализа, стохастического моделирования Монте-Карло, методов клинических исследований с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1;

изложена проблематика текущего состояния диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ;

раскрыты и количественно оценены процессы, протекающие в микроциркуляторном русле при проведении ХПП для пациентов с РЗ и условно здоровых добровольцев;

изучены особенности изменения параметров микроциркуляторного русла при проведении ХПП у пациентов и условно здоровых добровольцев на основе совместного применения методов ЛДФ, ОТО и ПО;

проведена модернизация совместного применения методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП и вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов применительно к их использованию для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, а также сопутствующих им осложнений и их возможных причин.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на предприятии-изготовителе ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), где прошли опытно-промышленную апробацию; результаты работы использованы и апробированы в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», а также в учебном процессе и научно-исследовательской работе в ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» (г. Орел);

определены диагностические критерии для выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин;

создана модель классификации, позволяющая повысить качество диагностики за счет классификации принадлежности обследуемого объекта к категории лиц с отсутствием или наличием микроциркуляторных нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1;

представлен метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ с описанием основных этапов и режимов проведения исследования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на экспериментальном оборудовании с известными характеристиками, а также с использованием поверенных контрольно-измерительных приборов; полученные результаты обсуждались и анализировались в тесном сотрудничестве с практикующими врачами БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»;

теория построена корректно с использованием прикладной математической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и дискриминантного анализа, стохастического моделирования Монте-Карло, методов клинических исследований;

идея базируется на передовом мировом опыте создания методов оптической неинвазивной диагностики (методов биофотоники) с использованием функциональных проб и расширяет его разработкой новаторского решения регистрации параметров микроциркуляторного русла с применением методов ЛДФ, ОТО и ПО при прове-

дении ХПП и последующего вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов;

использовано сравнение полученных данных по анализу изменений параметров микроциркуляторного русла при проведении ХПП с данными о качестве получаемой диагностической информации других авторов;

установлено соответствие теоретических и экспериментальных результатов с данными априорной информации о состоянии исследованных пациентов и условно здоровых добровольцев;

использованы для сбора и обработки исходной информации программные модули, разработанные в среде программирования Wolfram Mathematica, пакет программ для численного анализа данных и научной графики Origin, а также программное обеспечение многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М» и анализатора микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» LDF3 (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва).

Личный вклад соискателя состоит в личном и непосредственном участии на всех этапах исследования, в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация представляет собой логически завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена научно-техническая задача повышения качества диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях за счет выявления патологических процессов с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата, что соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 25 мая 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Маковик И.Н. ученую степень кандидата технических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Филист Сергей Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Милостная Наталья Анатольевна

«25» мая 2018 г.

