

На правах рукописи

Матвеева Ирина Александровна

**МЕТОД МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО АНАЛИЗА РАМАНОВСКОГО
РАССЕЯНИЯ И ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата технических наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» на кафедре лазерных и биотехнических систем.

Научный руководитель:

Захаров Валерий Павлович, доктор физико-математических наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Зайцев Кирилл Игоревич, доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), ведущий научный сотрудник;

Кистенев Юрий Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», заместитель проректора по научной и инновационной деятельности.

Ведущая организация:

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

Защита состоится «20» июня 2024 г. в 14:00 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/files/resources/dis_protection/Matveeva_I_A_Metod_multimodalnogo_analiza.pdf.

Автореферат разослан «___» апреля 2024 г.

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

Зеленский В.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

Онкологические новообразования кожи являются одной из наиболее часто диагностируемых форм рака, что определяется как генетическими факторами, образом жизни и прямым воздействием ультрафиолетового излучения солнца, так и возможностью их выявления при визуальном осмотре или с помощью цифровой дерматоскопии. Однако визуальная диагностика новообразований кожи существенно зависит от квалификации и профессионального опыта врача, и ее точность варьируется от 40 до 80% ввиду наличия множества различных нозологий новообразований кожи, имеющих схожие отличительные признаки. Прогноз при онкологических заболеваниях кожи и метод лечения зависят от типа новообразования, его стадии и локализации. Золотым стандартом в онкологии является гистологическое исследование, но оно требует взятия пробы и не применимо при первичном осмотре или массовом мониторинге. Актуальной задачей является развитие инструментальных средств и методов обработки информации, позволяющих врачу произвести своевременную и точную диагностику новообразований кожи.

Степень разработанности темы.

Перспективными инструментами для неинвазивного исследования кожной ткани признаны такие оптические методы как ультрафиолетовая (УФ) флуоресцентная диагностика (Е.Ворисова, 2020), оптическая когерентная томография (Г.В.Геликонов, 2022), спектроскопия рамановского рассеяния (В.П.Захаров, 2020; И.А.Братченко, 2021; J.Popp, 2011; A.Mahadevan-Jansen, 1996; Z.Huang, 2004; J.Zhang, 2018). Каждый из перечисленных методов обладает рядом преимуществ за счет признаков, которые невозможно или трудно выделить другими способами. Так, оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет выделить градиенты неоднородности по глубине, но не включает спектральные признаки новообразований; УФ флуоресцентная диагностика ввиду широкой полосы перекрывающихся спектров основных флуорофоров кожи имеет ограничения по точности; цифровая дерматоскопия, прежде всего, выделяет пространственные текстурные признаки (неоднородность плотности, изрезанность границы, градиенты пространственных частот), при этом теряется информация о характерных химических изменениях, происходящих при развитии новообразования. Алгоритмы машинного обучения при анализе дерматоскопических изображений (А.Takiddin, 2021) показывают хорошую производительность при работе с несколькими сотнями признаков, но с увеличением числа признаков точность классификации снижается. Для преодоления описанных недостатков применяются методы глубокого обучения (А.Esteva, 2017; Т.Brinker, 2019), требующие использования больших обучающих выборок. Такой объем данных сформировать затруднительно, поэтому интересно применение методов аугментации и дообучения классификатора при добавлении новых данных. Существующие ограничения каждого из методов привели к созданию и развитию мультимодальных методов диагностики (J.Popp, В.В.Тучин, В.П.Захаров), эффективная реализация которых возможна путем объединения в единую систему всех признаков, выделяемых каждым из методов.

Наибольшей чувствительностью к изменению химического состава новообразований обладают методы рамановской спектроскопии (RS) за счет регистрации интенсивностей колебательно-вращательных колебаний функциональных групп молекул нуклеиновых кислот, белков, липидов и углеводов. В качестве признаков в алгоритмах RS-методов выбираются спектральные отсчеты и полосы рассеяния, зарегистрированные в условиях высокого уровня шумов (включая сопутствующую инфракрасную (ИК) флуоресценцию), что исключает определение пространственных градиентов распределения химических компонент. В работе И.А.Братченко (2021) применялся дискриминантный анализ при помощи проекции на латентные структуры (PLS-DA), обеспечивая статистически надежный результат. Метод главных компонент (PCA) успешно использовался для получения различий в спектральных данных в работах В.П.Захарова (2020) и М.Wu (2023). Дальнейшее развитие оптическая диагностика рака кожи получила с развитием алгоритмов

классификации на основе нейронных сетей, демонстрирующих высокую чувствительность и специфичность в реальном времени. В работах R.Luo (2022) и И.Братченко (2022) показано, что применение сверточных нейронных сетей (CNN) для анализа RS спектров позволяет добиться точности определения типа новообразования кожи, сравнимой с диагностической точностью квалифицированных дерматологов. Однако в большинстве исследований этот подход представлен в виде «черного ящика», сосредотачиваясь исключительно на проблеме классификации, а критерии классификации очень часто остаются неизвестными, не позволяют явно провести их физическую интерпретацию и объективно обосновывать результаты исследования на основе изменения химического состава новообразований, которое фактически лежит в основе методов RS. В последнее время широкое применение в биологии и медицине для определения концентрации компонентов смеси по спектрам нашел метод разрешения многомерных кривых (MCR). Для биохимической интерпретации RS спектров новообразований кожи L.Silveira (2010) предложил использовать их разложение по RS спектрам чистых химических веществ, однако данный метод слабо сходиллся ввиду сильного изменения спектров колебаний молекул в химически связанных компонентах. Существенно лучшей сходимости удалось добиться X.Feng и J.Tunnell (2017) за счет использования разложения по RS спектрам отдельных клеточных структур, зарегистрированных при микроскопическом исследовании тонких слоев кожи. Тем не менее, в клинических условиях RS спектры новообразований снимаются со значительно большего объема кожи, поэтому алгоритмы и методы их биохимической интерпретации требуют развития и уточнения с учетом зависимости характеристик мод колебаний молекул от их связей и окружения в реальной биоткани.

В связи с этим возникает необходимость разработки нового мультимодального подхода, объединяющего алгоритмы и методы анализа спектральных (рамановская спектроскопия) и пространственных (цифровая дерматоскопия) признаков с одновременной биохимической интерпретацией результата исследования, позволяющей врачу уверенно и объективно диагностировать новообразования кожи.

Цель диссертационной работы.

Целью диссертационной работы является разработка метода идентификации новообразований кожи и интерпретации их компонентного состава на основе мультимодального многомерного анализа спектральных данных рамановского рассеяния и дерматоскопических изображений новообразований кожи.

Задачи диссертационной работы.

1. Исследование способов восстановления и интерпретации компонентного состава образцов кожной ткани при многомерном разрешении спектральных данных рамановского рассеяния в ближнем инфракрасном диапазоне при возбуждении лазерным излучением на длине волны 785 нм;

2. Разработка метода и программно-алгоритмического обеспечения распознавания рамановских спектров кожи при решении классификационных задач определения типа новообразования с учетом выделения спектральных признаков с интерпретацией компонентного состава исследуемого образца;

3. Разработка метода интеллектуального распознавания дерматоскопических изображений при решении классификационных задач определения типа новообразований методами машинного обучения;

4. Разработка метода идентификации типа новообразования на основе мультимодального совместного анализа рамановских спектров и дерматоскопических изображений.

Научная новизна работы.

1. Предложен алгоритм выделения и интерпретации компонентного состава ткани кожи на основе разрешения многомерных кривых спектральных данных *in vivo* рамановского рассеяния в ближнем инфракрасном диапазоне при возбуждении на длине волны 785 нм с использованием метода чередующихся наименьших квадратов, учитывающий неотрицательность и замкнутость спектральных профилей выделяемых компонентов, а также позволяющий автоматическое выделение вклада оптико-электронного тракта

прибора регистрации спектров. Показана сходимость разложения по выделяемым компонентам, обеспечивающая ошибку интерпретации спектра кожи не более 5% при использовании не менее 8 групп химических компонентов кожи.

2. Предложен метод распознавания рамановских спектров новообразований, зарегистрированных в диапазоне $792-1874 \text{ см}^{-1}$ в условиях высоких шумов, и разработано программно-алгоритмическое обеспечение (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023685208 получено 23.11.2023) для идентификации типа новообразования на основе алгоритма градиентного бустинга с количеством деревьев не более 100 при разрешении спектральных признаков с выделением вклада меланина, белков, воды и липидов. Модели бинарной классификации доброкачественных и злокачественных новообразований, злокачественной меланомы и доброкачественных пигментных новообразований, злокачественной меланомы и себорейного кератоза характеризуются ROC AUC 0,82 (0,77-0,86, 0,95 CI), 0,82 (0,76-0,89, 0,95 CI) и 0,87 (0,79-0,94, 0,95 CI), соответственно, что превосходит значения ROC AUC моделей классификации перечисленных нозологий методом PLS-DA на 7%, 13% и 6%, соответственно.

3. Предложен метод идентификации новообразований кожи на основе мультимодального анализа спектральных признаков новообразования с интерпретацией компонентного состава методом градиентного бустинга и пространственных признаков дерматоскопического изображения, выделяемых нейронной сетью модифицированной архитектуры VGG16, содержащей 5 сверточных слоев. За счет комплексного взаимодополнения выделяемых пространственных и спектральных признаков метод характеризуется высокой устойчивостью и значением ROC AUC 0,94 (0,90-0,98, 0,95 CI) при бинарной классификации злокачественной меланомы и доброкачественных пигментных новообразований, что выше значений ROC AUC при использовании только пространственных признаков или только спектральных признаков на 7% и 12%, соответственно.

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;

19. Методы и средства регистрации, анализа и интерпретации медицинских изображений;

21. Методы и средства искусственного интеллекта для медико-биологических исследований;

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. Алгоритм выделения и интерпретации компонентного состава ткани кожи на основе разрешения многомерных кривых спектральных данных *in vivo* рамановского рассеяния в ближнем инфракрасном диапазоне при возбуждении на длине волны 785 нм с использованием метода чередующихся наименьших квадратов, учитывающий неотрицательность и замкнутость спектральных профилей выделяемых компонентов, обеспечивающий ошибку интерпретации спектра кожи не более 5% при выделении не менее 8 групп химических компонентов кожи. (Соответствие пункту 14 паспорта специальности).

2. Метод распознавания рамановских спектров новообразований, зарегистрированных в диапазоне $792-1874 \text{ см}^{-1}$ в условиях высоких шумов, и программно-алгоритмическое обеспечение для идентификации типа новообразования на основе алгоритма градиентного бустинга с количеством деревьев не более 100 при разрешении спектральных признаков с выделением вклада меланина, белков, воды и липидов, реализующее бинарную классификацию для идентификации доброкачественных и злокачественных новообразований, злокачественной меланомы и доброкачественных пигментных

новообразований, злокачественной меланомы и себорейного кератоза с ROC AUC, равными 0,82 (0,77-0,86, 0,95 CI), 0,82 (0,76-0,89, 0,95 CI) и 0,87 (0,79-0,94, 0,95 CI), соответственно. (Соответствие пунктам 14, 22 паспорта специальности).

3. Метод идентификации новообразований кожи на основе мультимодального анализа спектральных признаков новообразования с интерпретацией компонентного состава методом градиентного бустинга и пространственных признаков дерматоскопического изображения, выделяемых нейронной сетью модифицированной архитектуры VGG16, содержащей 5 сверточных слоев, обеспечивающий повышение ROC AUC модели классификации меланомы и доброкачественных пигментных новообразований до 0,94 (0,90-0,98, 0,95 CI) за счет комплексного взаимодополнения выделяемых пространственных и спектральных признаков. (Соответствие пунктам 19, 21 паспорта специальности).

Практическая значимость.

Практическая ценность результатов работы заключается в разработанных методах, моделях и алгоритмах мультимодального многомерного анализа, позволяющих обеспечить распознавание типа новообразования и повысить эффективность диагностики онкологических заболеваний кожи за счет объединения пространственных, спектральных и компонентных признаков, а также в разработке программно-алгоритмического обеспечения, реализующего указанные алгоритмы и методы. Алгоритмы и программные модули внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Практическая значимость результатов работы подтверждена их использованием в рамках гранта по программе развития Самарского университета на 2021-2030 годы в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» по теме «Методы интеллектуальной обработки и анализа мультимодальных изображений для построения и отслеживания состояния цифровых двойников антропогенных и биологических объектов» (соглашение № ПР-НУ/2.1-03-2022, шифр темы 21в-Р020-208), гранта Самарского университета на развитие стартап-проектов в 2022 году в целях реализации Программы развития Самарского университета на 2021-2030 годы в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» по теме «Разработка программно-аппаратного дерматоскопического комплекса для автоматической неинвазивной диагностики новообразований кожи» (соглашение № ПР-НУ/2.5-02-2022/01 от 26.09.2022) и гранта по теме «Разработка неинвазивной технологии определения биохимического состава кожи», конкурс «УМНИК-Фотоника» в рамках программы УМНИК Фонда содействия инновациям (договор № 18063ГУ/2022 от 23.11.2022).

Достоверность полученных результатов.

Достоверность результатов работы обеспечивается за счёт использования сертифицированных оптических приборов и строгости примененных методов математического анализа и машинного обучения. Достоверность представленных научных результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных и расчетных данных, а также их соответствием результатам работ других авторов. Основные результаты работы опубликованы в российских и международных рецензируемых научных журналах.

Методы исследования.

В качестве экспериментальных методов исследования в диссертационной работе использовались методы объемной рамановской спектроскопии и интеллектуального анализа дерматоскопических изображений, математическая обработка данных осуществлялась такими методами машинного обучения как логистическая регрессия, дискриминантный анализ при помощи проекции на латентные структуры, градиентный бустинг, метод разрешения многомерных кривых с использованием метода чередующихся наименьших квадратов и сверточные нейронные сети. Обработка экспериментальных данных и построение моделей интеллектуального анализа осуществлялись с использованием среды разработки Jupyter Notebook на языке программирования Python.

Личный вклад автора.

Личный вклад автора заключается в самостоятельном выполнении предварительной обработки данных, разработке методов анализа спектральных и пространственных данных, реализации алгоритмов глубокого обучения, выполнении интеллектуального анализа спектральных данных рамановского рассеяния и дерматоскопических изображений, построении моделей классификации, разработке метода мультимодального анализа спектральных и пространственных признаков, визуализации и интерпретации компонентного состава и полученных результатов. Изложенные в диссертации оригинальные результаты получены автором лично либо при его непосредственном участии. Постановка задач и обсуждение результатов проводились совместно с научным руководителем.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 7 публикаций в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией и/или рецензируемых базами данных Scopus и Web of Science, и получено 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Апробация результатов диссертации.

Результаты диссертационной работы были представлены на XVIII, XIX, XX Всероссийских молодежных Самарских конкурсах-конференциях научных работ студентов и молодых исследователей по оптике и лазерной физике, г. Самара (2020, 2021, 2022 гг.); XXV, XXVI, XXVII Международных конференциях для молодых ученых и студентов Saratov Fall Meeting – International School for Junior Scientists and Students on Optics, Laser Physics & Biophotonics, г. Саратов (2021, 2022, 2023 гг.); Международном симпозиуме The 13th Winter Symposium on Chemometrics, г. Москва (2022 г.); Международном онлайн-семинаре Raman-based biosensors. European Biosensor Symposium – Digital Seminar Series (2021 г.), Международной конференции Photonics Europe, г. Страсбург, Франция (2020, 2022 гг.); Всероссийских научно-технических конференциях «Актуальные проблемы радиоэлектроники и телекоммуникаций», г. Самара (2022, 2023 гг.); VII, VIII, IX Международных конференциях и молодежных школах «Информационные технологии и нанотехнологии», г. Самара (2021, 2022, 2023 гг.); Международной конференции «Terahertz and microwave radiation: generation, detection and applications TERA-2020», г. Томск (2020 г.); Международной конференции «Технические средства систем управления и связи = International Scientific Forum on Control and Engineering», г. Астрахань (2022 г.); XVII Международной научно-технической конференции «Оптические методы исследования потоков», г. Москва (2023 г.); Всероссийской диановской конференции по волоконной оптике, г. Пермь (2023 г.); Всероссийской научной конференции с международным участием «Невская фотоника – 2023», г. Санкт-Петербург (2023 г.).

Научно-квалификационная работа аспиранта по теме диссертации одержала победу во Всероссийском инженерном конкурсе в 2023 году.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 251 наименование, и одного приложения. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 31 рисунок, 15 таблиц.

Содержание работы

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, приведен обзор существующих работ, сформулированы цель и задачи исследования, изложены основные результаты работы, их научная новизна, приведены положения, выносимые на защиту, описана структура диссертации.

В первой главе приведено обоснование возможности интерпретации спектральных данных рамановского рассеяния при возбуждении на длине волны 785 нм и регистрации в ближнем инфракрасном диапазоне и цифровых дерматоскопических изображений участков кожи, зарегистрированных при освещении поляризованным видимым светом. Определены

ограничения рассматриваемых методов и сформулированы основные проблемы при анализе спектральных и пространственных данных оптической биопсии, препятствующие идентификации компонентного состава кожи и распознаванию типов новообразований.

Рамановский спектр содержит характерные полосы, обусловленные присутствием определенных химических связей в исследуемом объекте. Анализируя положение пиков, можно получать количественные оценки содержания отдельных типов структуры в образце. Исследования демонстрируют, что рамановская спектроскопия позволяет обнаруживать изменения химического состава патологий по сравнению со здоровой кожей. Однако спектры содержат большой объем информации обо всех химических веществах кожи, а многие вещества имеют сходные рамановские спектры с перекрывающимися полосами.

Традиционным методом обработки данных рамановского рассеяния является сравнение интенсивности пиков, когда для идентификации различий используют интенсивность нескольких характерных пиков или отношение пары характерных пиков. Такой метод подходит для небольших выборок спектральных данных с очевидными характерными пиками, существенно отличающимися для разных классов. Для больших объемов данных часто используются методы статистического анализа и машинного обучения. Многочисленные обзоры научных исследований в области рамановской спектроскопии показывают, что применение машинного обучения позволяет анализировать спектральные данные рамановского рассеяния в реальном времени с высокой чувствительностью и специфичностью. Однако, несмотря на положительный опыт, большая часть методов машинного обучения имеет существенное ограничение в применении к реальным данным – невозможность физической интерпретации компонентов.

Другим подходом, применяемым к анализу RS спектров, являются искусственные нейронные сети, в частности CNN. Исследования показывают, что точность классификации новообразований кожи с помощью CNN превосходит или находится на одном уровне с диагностической точностью квалифицированных дерматологов. Однако в настоящее время анализ рамановского рассеяния методами искусственного интеллекта в основном ориентирован на результат, в большинстве исследований этот подход представлен в виде «черного ящика» и не проводит анализ спектров как таковой, сосредотачиваясь на проблеме классификации, и критерии классификации часто остаются неизвестными. Подход в виде «черного ящика» делает модели гораздо менее интерпретируемыми и, следовательно, менее приемлемыми для клиницистов, когда дело доходит до клинических приложений.

В последнее время метод MCR нашел широкое применение в биологии и медицине для анализа спектральных данных, когда необходимо определить концентрации компонентов смеси. Большинство работ по анализу спектров методом MCR исследует высококачественные RS спектры, записанные с помощью микроскопического оборудования, в то время как в клинических условиях RS спектр регистрируется со значительно большего объема ткани при существенно более низком соотношении сигнал-шум, что затрудняет его обработку и анализ. Тем не менее, благодаря возможности физической интерпретации метод может стать одним из шагов для анализа RS спектров.

В задачах анализа дерматоскопических изображений большинство подходов пытается воспроизвести правило ABCD, используя в качестве признаков параметры формы, площади, цвета, яркости и т.д. Текстурные параметры позволяют количественно определять характеристики изображения с помощью статистического подхода, учитывая гистограмму изображения, фильтры Габора и т.д. Методы машинного обучения показывают хорошую производительность при работе с несколькими сотнями признаков, с увеличением числа признаков точность классификации снижается. Для преодоления указанных недостатков применяются методы глубокого обучения на основе CNN.

Применяемые в современной практике оптические методы с той или иной точностью позволяют получать информацию о биологической ткани, однако часто такой информации оказывается недостаточно для комплексного анализа и для точной постановки диагноза. Для улучшения качества диагностики целесообразно использовать комбинацию нескольких оптических методов. Возникает необходимость разработки нового мультимодального

физически интерпретируемого подхода к анализу спектральных данных рамановского рассеяния и дерматоскопических изображений.

Во второй главе описываются средства регистрации RS спектров кожи и дерматоскопических изображений, а также используемые в исследовании выборки данных.

Все RS спектры и дерматоскопические изображения, используемые в диссертации, получены с помощью двухканальной экспериментальной системы. Канал регистрации RS спектров представляет собой рамановский спектрометр, который позволяет одновременно регистрировать спектры рамановского рассеяния и автофлуоресценцию со спектральным разрешением 0,2 нм в ближнем ИК диапазоне от 800 до 1000 нм при возбуждении излучением стабилизированного лазера с длиной волны 785 нм. Канал регистрации дерматоскопических изображений представляет собой дерматоскоп с камерой Basler acA1920-25uc (RGB, разрешение ~ 13 мкм/пиксель) и светодиодной подсветкой видимого и УФ диапазона, позволяющий регистрировать изображения в поляризованном видимом свете (1920×1080, 48 бит, 96 точек на дюйм, формат .tiff).

Все измерения спектров *in vivo* проводились при времени накопления сигнала 60 с. Оптический детектор был расположен над образцом ткани на расстоянии 7-8 мм. Диаметр луча зондирующего излучения на коже составлял примерно 3 мм. Плотность мощности лазерного излучения на коже не превосходила 1,56 Вт/см². Предварительная обработка RS спектров включает обрезку в диапазоне 860-920 нм, сглаживание фильтром Савицкого-Голея и удаление базовой линии. Регистрация дерматоскопических изображений проводилась в режиме поляризованной подсветки.

Протоколы исследования одобрены этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (протокол № 132 от 29.05.2013). Для каждого из новообразований была взята эксцизионная биопсия. Диагноз был установлен с помощью гистологического анализа. Набор зарегистрированных спектральных данных рамановского рассеяния СОКОД содержит 602 спектра здоровой кожи, 65 злокачественных меланом (ММ), 120 базальноклеточных карцином (BCC), 12 плоскоклеточных карцином (SCC), 26 дерматофибром (DF), 61 папиллому (PP), 40 гемангиом (HE), 111 себорейных кератозов (SK) и 167 невусов (NE). Набор дерматоскопических изображений содержит 65 ММ, 166 NE и 107 SK. При обучении нейронной сети также использовались 1113 изображений ММ, 6705 NE и 1099 SK из набора изображений HAM10K (N.Codella, 2019; P.Tschandl, 2018) размера 224×224 (24 бита, 96 точек на дюйм, формат .jpeg).

Третья глава посвящена разработке физически интерпретируемого способа анализа данных оптической биопсии для *in vivo* диагностики и определения типа новообразований кожи в клинической практике на основе рамановского рассеяния.

Для анализа рамановских спектров использовался графический интерфейс MCR-ALS GUI 2.0, а в качестве оценки неизвестных концентраций и значений интенсивности спектров компонентов анализируемой регрессионной модели – метод чередующихся наименьших квадратов (ALS) для матричного уравнения

$$D = C \cdot S^T + E,$$

где D , C , S , E – матрицы RS спектров кожи, концентраций, RS спектров компонентов и ошибок, соответственно. Выбор числа компонентов разложения проводился на основании анализа рамановских спектров методом сингулярного разложения (SVD). Показано, что SVD разложение достаточно быстро и плавно сходится, и первые 8 компонентов содержат не менее 95% информации. Это соответствует априорным знаниям о компонентном составе верхних слоев кожи. Начальные оценки спектров и концентраций рассчитаны на основе алгоритма SIMPLISMA. На получаемые спектры и профили концентраций наложено ограничение неотрицательности. После запуска алгоритма MCR-ALS матрицы начальных оценок итерационно аппроксимируются с учетом ограничения до достижения сходимости. Критерий сходимости представлен как процент изменения стандартного отклонения остатков между двумя итерациями, не превосходящий 0,05%. Для подтверждения замкнутости восстановленных спектральных профилей компонентов было проведено отдельное исследование с количеством компонентов разложения 5, 6, 12 и 30. Было

установлено, что при уменьшении компонентов до 5 и 6 восстанавливаемые спектральные профили сохраняют устойчивость и несут информацию о тех же компонентах вещества, что подтверждает их преимущественный вклад в экспериментально регистрируемый RS спектр. При разложении на 12 компонентов все члены разложения выше 8 порядка были шумоподобными и не имели отчетливых пиков. Использование еще большего количества членов (30 и более) разложения приводило к потере многопиковых спектральных профилей, характерных для химических компонентов кожи.

Восстановленный в результате MCR анализа спектральный профиль (MCR компоненты) идентифицировался на основании характерных пиков и известных спектров (пунктир) компонентов кожи (кератин, меланин, эластин, коллаген, вода, белки, липиды) (см. рисунок 1). Метод позволяет выделить из спектров информативные признаки, которые можно использовать для дальнейшего анализа. Кроме того, с помощью MCR анализа можно выделить составляющую, связанную с вкладом оптико-электронного тракта прибора (см. рисунок 1б), что может быть полезно в предварительной обработке RS сигналов.

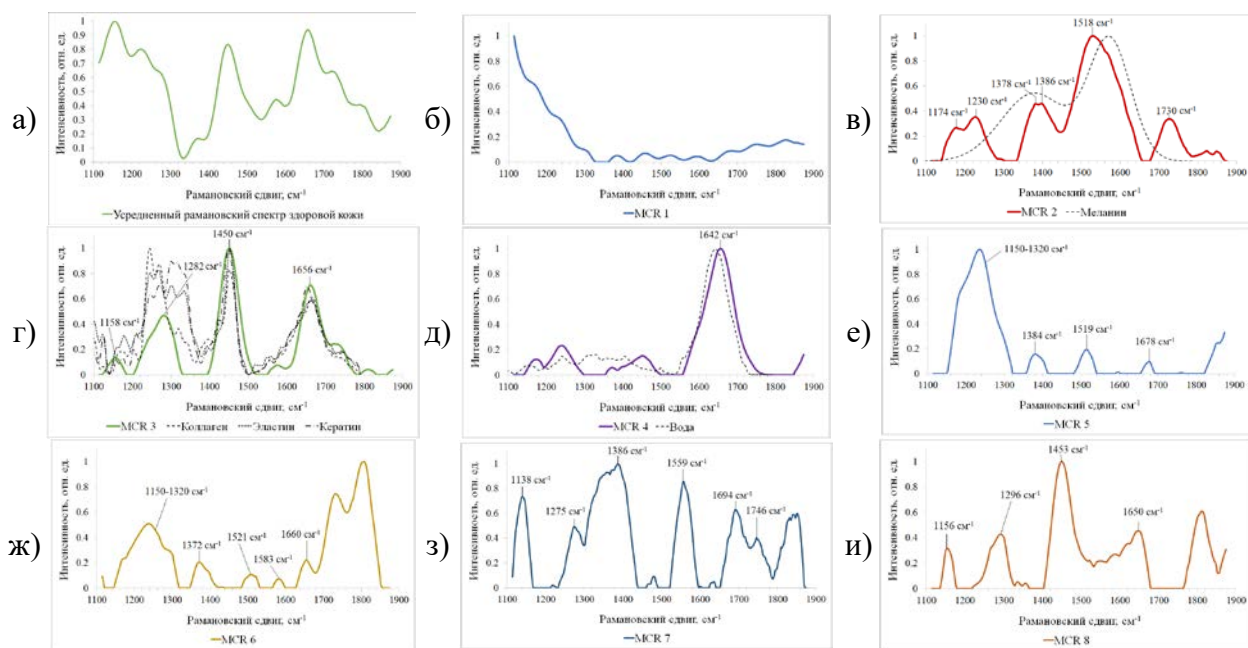


Рисунок 1 – Усредненный *in vivo* RS спектр здоровой кожи и RS спектральные компоненты MCR-анализа. Сплошные линии – спектры, полученные в данном исследовании, штриховые линии – спектры из работы X.Feng (2017): а) усредненный RS спектр здоровой кожи, б) MCR компонент 1 (вклад оптико-электронного тракта), в) MCR компонент 2 (меланин, естественный увлажняющий фактор), г) MCR компонент 3 (белки), д) MCR компонент 4 (вода), е) MCR компонент 5 (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), ж) MCR компонент 6 (белки, липиды), з) MCR компонент 7 (белки, липиды, меланин, естественный увлажняющий фактор), и) MCR компонент 8 (белки, вода)

Особенностью и преимуществом предлагаемого метода по сравнению с другими методами дискриминантного анализа является возможность физической интерпретации получаемых компонентов. Так, компонент 2 (рисунок 1в) представляет преимущественно меланин (пики 1386 см^{-1} и 1518 см^{-1}), пик 1730 см^{-1} – вклад валентных C=O колебаний липидов, а пики 1174 см^{-1} и 1230 см^{-1} соответствуют вкладу естественного увлажняющего фактора (аминокислоты и их производные, такие как пирролидонкарбоновая и урокановая кислоты). Компонент 3 (рисунок 1г) представляет вклад различных белков (изгибные C-H колебания кератина 1450 см^{-1} , Амид I валентные C-O колебания 1656 см^{-1} и Амид III конформационные колебания 1282 см^{-1} коллагена и эластина). Компонент 4 (рисунок 1д) ассоциирован с вкладом воды, т.к. наиболее интенсивный пик 1642 см^{-1} соответствует изгибным колебаниям ОН. Компоненты 5 и 6 имеют широкую интенсивную полосу от

1150 cm^{-1} до 1320 cm^{-1} , соответствующую вкладу Амид III растягивающих C-N и N-H колебаний белков (1271 cm^{-1}), скручивающих CH_2 колебаний липидов и коллагена (1296 cm^{-1}), асимметричных растягивающих C-N и деформационных C-H колебаний белков (1318 cm^{-1}), а также растягивающего асимметричного PO_2 колебания нуклеиновых кислот (1248 cm^{-1}). В спектре компонента 7 можно отметить пики 1138 cm^{-1} (пальмитиновая кислота, жирные кислоты), 1275 и 1746 cm^{-1} (липиды), 1386 cm^{-1} (естественный увлажняющий фактор), 1559 cm^{-1} (триптофан) и 1694 cm^{-1} (коллаген). Спектр компонента 8 содержит интенсивные пики 1453 cm^{-1} (белки) и 1650 cm^{-1} (Амид I). Таким образом, каждый компонент соответствует в физическом смысле RS спектру вещества или группы веществ – компоненту кожной ткани, что позволяет извлекать из спектральных данных важную диагностическую информацию, понятную для врача.

Выделенные с помощью MCR концентрационные профили новообразований использовались в качестве признаков для распознавания RS спектров. Дополнительно анализировались еще две классификационные модели, в которых MCR признаки объединялись со спектральными отсчетами зарегистрированных «сырых» рамановских спектров в диапазоне 300-1800 cm^{-1} (Raw spectra) или предобработанных рамановских спектров в диапазоне 1200-1800 cm^{-1} (Raman). В качестве способа классификации применялось три метода: логистическая регрессия, PLS-DA и алгоритм градиентного бустинга (реализация LightGBM) – ансамблевый алгоритм на основе моделей дерева решений, последовательно добавляемых в ансамбль для исправления ошибок, сделанных предыдущими моделями. В результате подбора гиперпараметров максимальное количество деревьев установлено равным 100. В качестве характеристики сравнения нескольких ROC кривых выбрана площадь под ROC кривой (ROC AUC) (см. таблицу 1). Доверительные интервалы ROC AUC рассчитаны для уровня вероятности не менее 95%.

Таблица 1 – Значения ROC AUC для моделей классификации

Признаки \ Методы	PLS-DA*	PLS-DA + MCR	Лог. регрессия + MCR	LightGBM + MCR
Дискриминация злокач. (MM, BCC, SCC) и доброкач. (DF, PP, HE, SK, NE) новообразований				
MCR	-	0,65 (0,59-0,71)	0,78 (0,72-0,84)	0,82 (0,77-0,86)
Raman (1200-1800 cm^{-1})	0,75 (0,71-0,79)	0,64 (0,57-0,70)	0,68 (0,62-0,75)	0,80 (0,76-0,85)
Raw spectra (300-1800 cm^{-1})	0,60 (0,56-0,65)	0,63 (0,56-0,70)	0,67 (0,59-0,75)	0,82 (0,79-0,86)
Дискриминация MM и доброкачественных пигментных новообразований (SK+NE)				
MCR	-	0,71 (0,63-0,80)	0,74 (0,67-0,82)	0,82 (0,76-0,89)
Raman (1200-1800 cm^{-1})	0,61 (0,53-0,69)	0,63 (0,46-0,81)	0,73 (0,65-0,82)	0,83 (0,77-0,90)
Raw spectra (300-1800 cm^{-1})	0,69 (0,63-0,76)	0,71 (0,54-0,88)	0,75 (0,64-0,85)	0,81 (0,73-0,90)
Дискриминация MM и SK				
MCR	-	0,80 (0,72-0,88)	0,83 (0,74-0,92)	0,87 (0,79-0,94)
Raman (1200-1800 cm^{-1})	0,75 (0,67-0,83)	0,70 (0,59-0,81)	0,84 (0,75-0,94)	0,86 (0,77-0,94)
Raw spectra (300-1800 cm^{-1})	0,80 (0,73-0,86)	0,81 (0,70-0,92)	0,81 (0,71-0,90)	0,85 (0,78-0,92)

*результаты И.А.Братченко (2021), полученные без выделения компонентов

Видно, что в случае компонентного анализа логистическая регрессия имеет небольшое преимущество по сравнению с PLS-DA, но принципиальное увеличение эффективности распознавания новообразований кожи достигается при применении ансамблевого метода LightGBM. Так, для случая классификации злокачественных и доброкачественных новообразований ROC AUC составляет от 0,80 (0,76-0,85) до 0,82 (0,79-0,86) в зависимости от используемых признаков, превышая значение ROC AUC, полученное методом PLS-DA без выделения компонентов, на 5-7%. Для случая классификации MM и NE + SK ROC AUC возрастает по сравнению с 0,69 (0,63-0,76) для PLS-DA на 12-14% и составляет от 0,81 (0,73-0,90) до 0,83 (0,77-0,90). При классификации MM и SK ROC AUC составляет от 0,85 (0,78-0,92) до 0,87 (0,79-0,94), что выше результатов PLS-DA без выделения компонентов на 5-7%.

Сравнивая ROC кривые для разных спектроскопических задач в пределах одного случая классификации, можно заметить, что ROC AUC отличаются незначительно, что подтверждает: MCR компоненты содержат достаточно полную информацию о рамановском

спектре, и добавление в модель признаков в виде спектральных отсчетов не влияет на ее эффективность. Отдельно стоит отметить, что модели классификации методом LightGBM демонстрируют высокую устойчивость, о чем свидетельствуют малые доверительные интервалы ROC AUC. Однако значения ROC AUC моделей все еще не превышают 0,90. Для повышения эффективности распознавания новообразований необходимо учитывать дополнительные признаки, например, пространственные признаки новообразований, которые можно выявить при анализе дерматоскопических изображений.

В четвертой главе описано выделение пространственных признаков новообразований на основе применения искусственного интеллекта к дерматоскопическим изображениям.

Анализ пространственных признаков дерматоскопических изображений производился на примере классификации ММ и доброкачественных пигментных новообразований кожи (SK+NE). В работе использована сверточная нейронная сеть на основе модифицированной архитектуры VGG16 (см. рисунок 2). На вход нейронной сети поступают дерматоскопические изображения размерностью 224×224 пикселя. Классификатор состоит из пяти чередующихся блоков слоев Conv2D и MaxPooling2D (с функцией активации ReLU) и полносвязных слоев Dense на выходе. На выходе общее число параметров обучения составляет 1 097 345. В качестве функции активации на выходном слое используется сигмоида, оптимизатор – Adam.



Рисунок 2 – Архитектура сверточной нейронной сети

Данные делились на обучающую, валидационную и тестовую выборки в соотношении 8:1:1. Стабильность полученных моделей проверялась 10-кратной перекрестной валидацией. Процесс обучения был построен на концепции трансферного обучения: обучение сети проводилось на данных HAM10K (8917 изображений), далее сеть дообучалась на втором наборе данных – СОКОД (338 изображений). Оба набора данных подвергались аугментации. Дообучение проводилось в условиях, когда четыре верхних слоя заморожены. Использование двух наборов данных обусловлено, с одной стороны, малым количеством изображений в наборе данных СОКОД и, с другой стороны, различием характеристик дерматоскопического оборудования (обучения на HAM10K недостаточно, чтобы CNN могла работать с данными СОКОД, необходимо дополнительно тренировать сеть на них). Оценка процесса обучения и выбор оптимального количества эпох производился на основании выхода на насыщение доли правильных ответов (см. рисунок 3). Карты внимания для тестовых изображений представлены на рисунке 4.

Из рисунка 3 видно, что на первом этапе модель обучается плавно, доля верно распознанных изображений увеличивается. На втором этапе прослеживается общий тренд к увеличению точности, однако наблюдаются небольшие флуктуации, что может быть обусловлено малым объемом используемых для дообучения данных. ROC AUC модели, рассчитанная на тестовой выборке, составляет 0,87 (0,82-0,93). На рисунке 4 заметно, что обученная на наборе HAM10K сеть обращает внимание на границу новообразования, ориентируясь в процессе принятия решения на размер, форму, асимметрию и изрезанность границы объекта. На этапе дообучения модель начинает обращать внимание на само новообразование, оценивая не только его форму и размер, но и рельеф. Учитывая текстурные признаки, нейронная сеть анализирует неоднородность роста новообразования.

Применение сверточной нейронной сети в комбинации с трансферным обучением и использованием стороннего набора данных позволяет получить относительно устойчивую модель классификации. Полученная ROC AUC сравнима и даже превосходит ROC AUC аналогичной модели классификации на основе метода LightGBM, описанной в третьей главе, где ROC AUC составила 0,82 (0,76-0,89). Описанный подход позволяет выделять информативные пространственные признаки новообразований.

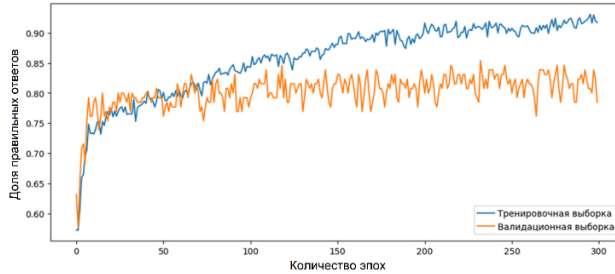
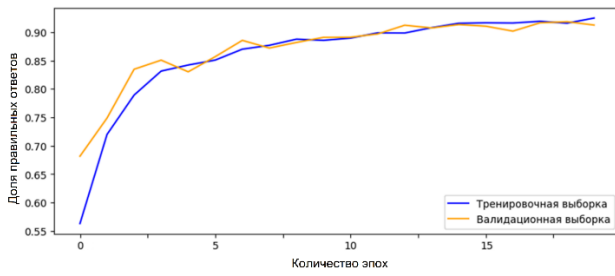


Рисунок 3 – Графики доли правильных ответов: сверху – для модели, обученной на наборе данных HAM10K; снизу – для модели, дообученной на наборе данных СОКОД

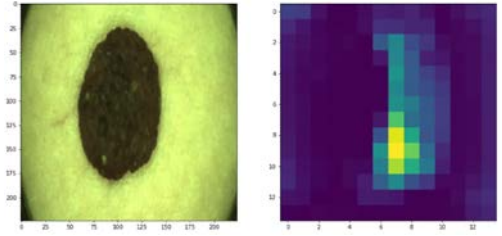
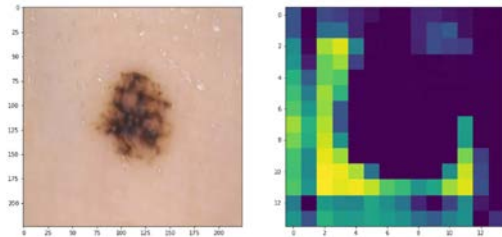


Рисунок 4 – Карты внимания для изображений из тестовой выборки: сверху – для модели, обученной на наборе HAM10K; снизу – для модели, дообученной на наборе СОКОД

Пятая глава посвящена разработке мультимодального метода идентификации новообразований кожи на основе совместного анализа спектральных признаков рамановского рассеяния и пространственных признаков дерматоскопических изображений.

Совместный анализ дерматоскопических изображений и RS спектров проводился на примере дискриминации MM и SK+NE. В качестве способа классификации использовалась логистическая регрессия предсказанных значений моделей на основе анализа RS спектров методом LightGBM и на основе анализа изображений CNN. Стабильность полученной объединенной модели проверялась 10-кратной кросс-валидацией. На рисунке 5 представлена ROC-кривая полученной модели, метрики качества представлены в таблице 2.

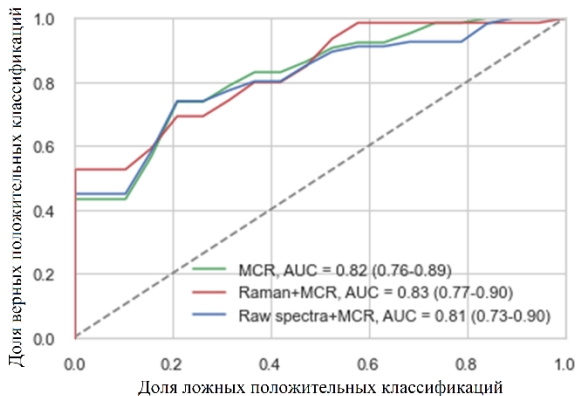


Рисунок 5 – ROC кривая модели классификации на основе мультимодального анализа. Доверительные интервалы ROC AUC рассчитаны для вероятности не менее 95%

Таблица 2 – Метрики качества модели классификации MM и доброкачественных пигментных новообразований кожи (NE + SK) на основе мультимодального анализа RS спектров и дерматоскопических изображений

Метрика качества	Значение (порог 0,5)	Значение (порог 0,67)
Доля правильных ответов (accuracy)	0,84	0,87
Точность (precision)	0,84	1,00
Полнота (recall), чувствительность	0,83	0,74
Специфичность	0,85	1,00

Анализируя метрики, можно отметить хорошую способность модели классификации мультимодальным методом различать MM и SK+NE. Метрики качества, рассчитанные для порогового значения 0,5, уступают результатам, представленным в третьей главе. Тем не менее, ROC AUC модели на основе мультимодального анализа составляет 0,94 (0,90-0,98), что превосходит ROC AUC моделей на основе анализа RS спектров и на основе анализа изображений, для которых ROC AUC составили 0,82 (0,76-0,89) и 0,87 (0,78-0,95), соответственно. Установив порог классификации на уровне 0,67 (две трети от максимально возможного значения), можно добиться специфичности 1,00. Для рассмотренного случая

классификации это означает, что модель безошибочно идентифицирует в качестве ММ все образцы, которые действительно являются ММ. Чувствительность при этом равна 0,74, то есть примерно 25% образцов определены моделью как ММ, хотя на самом деле являются доброкачественными пигментными новообразованиями. Полученный результат позволяет говорить о возможности эффективного использования описанного мультимодального метода для диагностики новообразований в клинической практике в программах скрининга.

На рисунке 6 представлены предсказанные значения моделей на основе анализа RS спектров методом LightGBM, на основе анализа изображений CNN и методом мультимодального анализа RS спектров и изображений. На рисунке 6б видно, что в проекции предсказанных значений CNN и LightGBM рассмотренные случаи расположены во 2 и 4 квадрантах, то есть, модели на основе анализа RS спектров и дерматоскопических изображений относят эти новообразования к разным классам. Однако метод мультимодального анализа новообразований позволяет решать такие спорные случаи, когда спектральные признаки указывают на одно заболевание, а пространственные – на другое, и делать вывод о верном диагнозе (см. рисунок 6а).

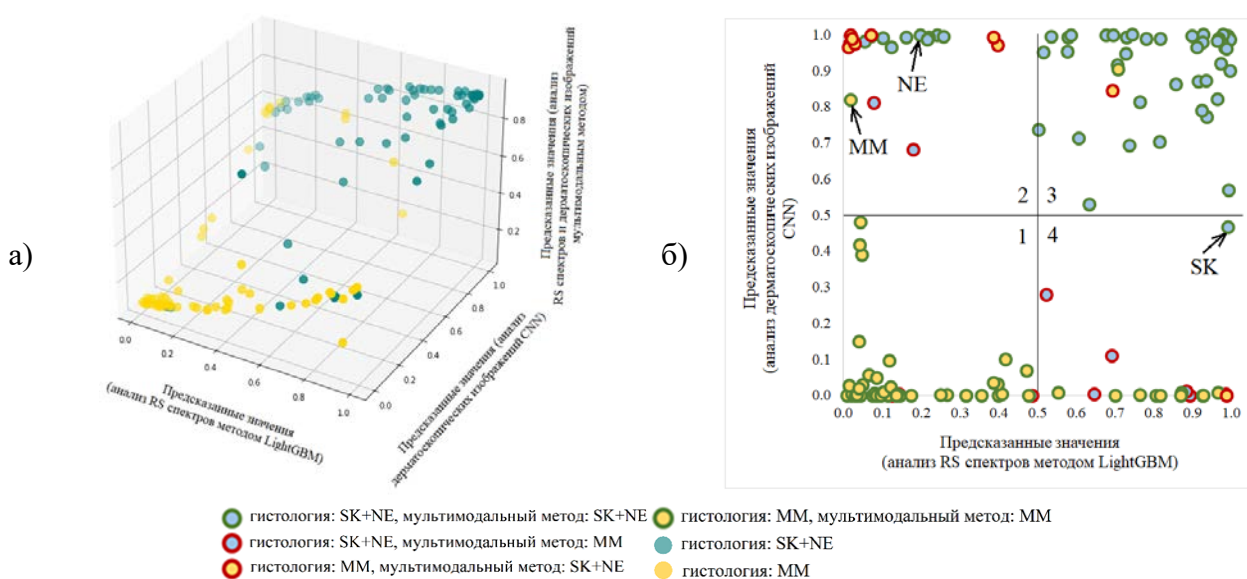


Рисунок 6 – Диаграмма разброса предсказанных значений моделей на основе анализа RS спектров методом LightGBM, на основе анализа изображений CNN и модели на основе мультимодального анализа RS спектров и изображений: а) в трехмерном пространстве предсказанных значений всех моделей; б) проекция CNN и LightGBM. Стрелками отмечены образцы, представленные на рисунке 7

На рисунке 7 представлены RS спектры конкретных новообразований (отмечены стрелками на рисунке 6), их компонентный состав, определенный методом MCR, и дерматоскопические изображения. Справа представлены истинный диагноз (подтвержденный гистологией) и предсказания моделей на основе анализа только RS спектров, только дерматоскопических изображений и мультимодального метода. Решение классификаторов отнести образец к классу ММ принималось, если предсказанное значение $\leq 0,5$, и к доброкачественным пигментным новообразованиям (SK + NE), если $> 0,5$.

В каждом из приведенных на рисунке 7 случаев при использовании только спектральных признаков (MCR + LightGBM) или только пространственных признаков (CNN) один из методов предсказывает ошибочный результат: в первом случае CNN предсказывает ММ, в то время как гистологический диагноз – SK, во втором случае ошибочное предсказание ММ дает модель анализа спектральных признаков MCR + LightGBM, а в третьем случае опять ошибается модель анализа изображений, показывая доброкачественное новообразование при истинном диагнозе ММ. Применение мультимодального метода с совместным анализом спектральных и пространственных признаков позволяет дать прогноз, соответствующий гистологическому исследованию.

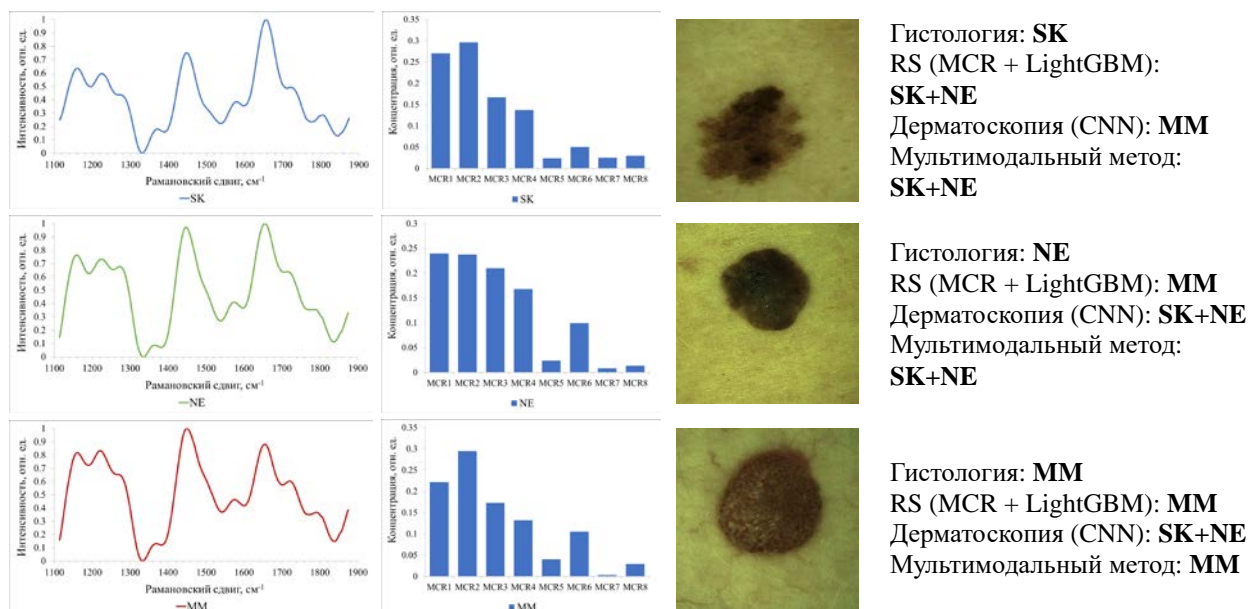


Рисунок 7 – Примеры исследованных новообразований: слева – RS спектры, посередине – профили концентраций, полученные MCR, и дерматоскопические изображения, справа – истинные диагнозы (гистология) и предсказания моделей анализа RS спектров методом MCR + LightGBM, анализа изображений CNN и мультимодального метода (сверху вниз)

Заключение

В представленной диссертационной работе разработан метод идентификации новообразований кожи и интерпретации их компонентного состава на основе мультимодального многомерного анализа спектральных данных рамановского рассеяния и дерматоскопических изображений новообразований кожи.

1. Предложен алгоритм выделения и интерпретации компонентного состава ткани кожи на основе разрешения многомерных кривых спектральных данных рамановского рассеяния в ближнем инфракрасном диапазоне при возбуждении на длине волны 785 нм, учитывающий неотрицательность и замкнутость спектральных профилей выделяемых компонентов, а также позволяющий автоматически выделять вклад оптико-электронного тракта спектрометра.

2. Предложен метод распознавания рамановских спектров новообразований, зарегистрированных в диапазоне $792-1874 \text{ см}^{-1}$ в условиях высоких шумов. Разработано программно-алгоритмическое обеспечение для идентификации типа новообразования на основании анализа спектральных признаков с выделением вклада меланина, белков, воды и липидов. В качестве метода анализа выбран градиентный бустинг реализации LightGBM с количеством деревьев не более 100.

3. Предложен метод идентификации новообразований кожи на основе мультимодального анализа спектральных признаков (с интерпретацией компонентного состава) и пространственных признаков, выделенных на основе анализа дерматоскопического изображения сверточной нейронной сетью. ROC AUC модели бинарной классификации злокачественной меланомы и доброкачественных пигментных новообразований равна 0,94 (0,90-0,98, 0,95 CI), что выше значений ROC AUC при использовании только пространственных признаков или только спектральных признаков на 7% и 12%, соответственно.

Достигнутые уровни точности, чувствительности и специфичности классификации новообразований кожи свидетельствует о высоком клиническом потенциале предлагаемого подхода. Предложенные методы позволят медицинским специалистам повысить эффективность диагностики новообразований кожи.

Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации

Публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК и/или индексируемых Scopus/Web of Science:

1. Multidimensional Analysis of Dermoscopic Images and Spectral Information for the Diagnosis of Skin Tumors / **I. A. Matveeva**, A. I. Komlev, O. I. Kaganov [et al.] // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2024. – Vol. 10, No. 1. – P. 010307.
2. VGG convolutional neural network classification of hyperspectral images of skin neoplasms / B. V. Grechkin, V. O. Vinokurov, Y. A. Khristoforova, **I. A. Matveeva** // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2023. – Vol. 9, No. 4. – P. 040304.
3. Multivariate curve resolution alternating least squares analysis of in vivo skin Raman spectra / **I. Matveeva**, I. Bratchenko, Y. Khristoforova [et al.] // Sensors. – 2022. – Vol. 22, No. 24. – P. 9588.
4. Analysis of Raman spectra using the multivariate curve resolution-alternating least squares (MCR-ALS) algorithm / **I. A. Matveeva**, Y. A. Khristoforova, L. A. Bratchenko, V. P. Zakharov // Biomedical Spectroscopy, Microscopy, and Imaging II. – SPIE, 2022. – Vol. 12144. – P. 122-127.
5. The Effect of Noise in Raman Spectra on the Reconstruction of the Concentration of Amino Acids in the Mixture by Multivariate Curve Resolution (MCR) Analysis / **I. A. Matveeva**, L. A. Bratchenko, O. O. Myakinin [et al.] // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. 020309.
6. Нейросетевой классификатор гиперспектральных снимков кожных патологий / В. О. Винокуров, **И. А. Матвеева**, Ю. А. Христофорова [et al.] // Компьютерная оптика. – 2021. – Т. 45. – № 6. – С. 879-886.
7. Classification of human skin Raman spectra using multivariate curve resolution (MCR) and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) / **I. Matveeva**, Y. Khristoforova, A. Moryatov [et al.] // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2021. – Vol. 2127. – P. 012065.

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ:

1. Винокуров В.О, Братченко Л.А., Захаров В.П., **Матвеева И.А.**, Христофорова Ю.А., Артемьев Д.Н. Программный модуль для нейросетевой классификации гиперспектральных изображений патологий кожи. Свидетельство № 2022685245 получено 22.12.2022;
2. Томникова К.Е., **Матвеева И.А.** Программный модуль для классификации рамановских спектров патологий кожи. Свидетельство № 2023685208 получено 23.11.2023.

Публикации в иных изданиях:

1. **Матвеева, И. А.** Метод разрешения многомерных кривых как инструмент анализа рамановских спектров / И. А. Матвеева // Всероссийская научная конференция с международным участием «Невская фотоника-2023». – 2023. – С. 159.
2. Томникова, К. Е. Применение методов машинного обучения для анализа рамановских спектров новообразований кожи / К. Е. Томникова, **И. А. Матвеева** // XXI Всероссийская молодежная Самарская конкурс-конференция по оптике, лазерной физике и физике плазмы, посвященная 300-летию РАН. – М.: Тривант, 2023. – С. 261-262.
3. Дерюгина, В. А. Классификация дерматоскопических изображений с помощью сверточной нейронной сети / В. А. Дерюгина, **И. А. Матвеева** // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2023): сб. тр. по материалам IX Междунар. конф. и молодеж. шк. (г. Самара, 17-23 апр. 2023 г.): в 6 т. – Самара: Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, 2023. – Т. 6. – С. 62612.
4. Анализ рамановских спектров методом разрешения многомерных кривых (MCR) / **И. А. Матвеева**, Ю. А. Христофорова, Л. А. Братченко [и др.] // XIX Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике. – М.: Тривант, 2021. – С. 239-241.