

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Негановой Анастасии Юрьевны «Моделирование механизмов формирования пространственно-временных паттернов вазореактивности», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Диссертационное исследование Негановой А.Ю. представляет собой преимущественно – теоретическое и модельное, и в меньшей степени – экспериментальное исследование динамических характеристик процесса авторегуляции тонуса кровеносных сосудов на микро- и мезо- уровнях, от прекапиллярной динамики до более крупных резистивных сосудов. Именно эта часть сосудистой системы ответственна за активную регуляцию интенсивности кровоснабжения тканей, которая обеспечивается как системными, так и локальными механизмами. Несмотря на значительный объем накопленных к настоящему времени экспериментальных данных о клеточных механизмах регуляции сосудистого тонуса, их совместное действие на уровне как отдельной клетки сосудистой стенки, так и более крупного сегмента сосуда, а также результирующая динамика микроциркуляторной сети исследованы далеко не полно. Исследование перечисленных вопросов, безусловно, необходимо для понимания взаимосвязи наблюдаемых экспериментально типов реакции микроциркуляторной сети на изменения условий и тестовые воздействия, с одной стороны, и особенностей внутриклеточных механизмов регуляции, которые определяют эти реакции, с другой. Диссертационное исследование Негановой А.Ю. имеет именно такую направленность, и потому актуальность избранной темы не вызывает сомнений.

Диссертация включает Введение, четыре главы и Заключение. Во введении автор обосновывает выбор тематики и конкретных задач исследования, формулирует выносимые на защиту положения и результаты, приводит сведения о публикациях по теме работы и ее апробации.

Первая глава содержит описание использованных методов обработки данных и экспериментальные протоколы в той их части, которая не является стандартной и может быть отнесена к «техническим» результатам диссертации.

Вторая глава содержит описание модельного исследования процесса активации клетки гладкой мускулатуры сосуда в контексте перехода между режимами спорадических волн внутриклеточной концентрации кальция и режимом т. н. «цельноклеточных осцилляций» (в терминологии автора работы). По сути, в этой главе предлагается интерпретация клеточных процессов в физических терминах пространственно-временной динамики фрагмента активной нелинейной среды, охваченного глобальной связью по типу среднего поля. Главный вывод заключается в том, что упомянутая глобальная связь отвечает за возбуждение автоколебаний в системе в целом, и тем самым играет определяющую роль в активации сокращения клетки как целого. В главе исследована работа этого механизма в условиях значительных флуктуаций внутриклеточной концентрации кальция и выявлен ряд интересных эффектов.

Третья глава диссертации содержит исследование вклада эндотелиального слоя сосуда в эффект распространяющейся вазодилатации. Основываясь на доступных публикациях о характеристиках процесса распространения вазодилатирующего импульса, Неганова А.Ю. и здесь формулирует проблему в терминах динамики. А именно, как совместить экспериментально доказанный

факт бездекрементного распространения электрического импульса вдоль эндотелиального слоя сосуда с тем не менее достоверным фактом, что эндотелиальные клетки не демонстрируют нейроподобной возбудимой динамики, которая лежит в основе незатухающего распространения импульса по нервным волокнам? В итоге, предложена гипотеза о бистабильности как возможном динамическом механизме, оценены условия, которым для этого должна отвечать совокупность ионных токов клетки и даже найдены косвенные экспериментальные свидетельства в пользу такой гипотезы. В целом, данная глава содержит цельное и самодостаточное исследование существенной проблемы.

Четвертая глава диссертации посвящена экспериментальному и модельному исследованию раттернов вазореактивности в сети сосудов ретины лабораторных животных. По результатам экспериментов показана возможность разнонаправленной реакции соседних сосудов в ответ на одно и то же фармакологическое воздействие, предпринята попытка в модельном исследовании обосновать роль градиента степени миогенного ответа в формировании паттерна кровотока при резких изменениях артериального давления.

В целом, по всем главам работы прослеживается схожий подход: сначала на основе экспериментальных данных формулируется гипотеза о возможном динамическом механизме. Потом под эту гипотезу формулируется максимально упрощенная математическая модель и в вычислительном эксперименте исследуются ее динамические и стохастические режимы. По сути, этот единый подход и обеспечивает обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. При этом, новизна полученных результатов определяется идеями и разработками автора, вложенными в упомянутые гипотезу, модель и ее исследование в

вычислительном эксперименте. Конкретный список новых результатов приведен в работе и с ним можно согласиться.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, текст написан неплохо, библиография обширна и свидетельствует об информированности автора. Автореферат адекватно отражает содержание работы.

Вместе с тем к изложению имеется целый ряд вопросов и замечаний:

1. В главе 1.1.2 «Материалы и методы» в качестве методов анализа данных рассматриваются дискретное оконное преобразование Фурье и непрерывное вейвлет преобразование. Однако не совсем понятен выбор критерия, по которому выбирается либо один, либо другой метод для анализа экспериментальных данных. На рисунке 1.2 и 1.3 вполне можно было бы оставить вейвлет преобразование, которое дает наиболее точное разрешение.

2. Из текста не совсем ясно, какова была мотивация выбора КГМ (клетки гладкой мускулатуры) сосудов именно сетчатки глаза и нефронов почек для верификации метода лазерной спекл-визуализации, описанного в главе 1.1.

3. Во введении и в главе 1.1 много раз упоминается и используется метод лазерной спекл-визуализации, однако недостаточно разъяснена суть метода, именно в биофизическом аспекте.

4. В главе 2.1.2 описана зависимость частоты и амплитуды колебания цитозольного кальция (уравнения модели 2.1-2.16) в зависимости от параметра выхода (cG_I) кальция во внеклеточное пространство под влиянием $cGMP$. Из текста трудно понять, чем обуславливается

диапазон изменений данного параметра- экспериментом или это чисто численная характеристика. Что произойдет с амплитудой и частотой при дальнейшем увеличении данного параметра, если, конечно, диапазон изменений cG_I не ограничен экспериментальными данными.

5. Автор нигде не комментирует, откуда взяты значения параметров, приведенных в таблице 2.1: это результаты моделирования или результаты экспериментов.

Также в работе имеется несколько мелких замечаний и опечаток:

1. Во второй главе описываются модели изменения концентрации кальция (уравнения 2.1-2.16) и целлю-клеточного осциллятора (уравнения 2.17-2.27), и только из таблиц численных значений параметров ясно, что одна модель безразмерная, а другая размерная. В тексте это недостаточно разъяснено.

2. Нет пробела между словами «представляют вейвлет» на Стр. 27, Параграф «Детектирование и локализация ритмической активности», второй абзац

3. Нет пробела между словами «мощности на» в подписи к рисунку 1.3, стр.29

4. В формуле 1.8 на странице 40, вместо стоит английской «where» вместо «где»

Однако я считаю, что диссертация является законченным научным исследованием, решающим актуальную научную задачу современной биофизики, и представляет значительные теоретический и практический интерес как в указанной области, так и в смежных науках

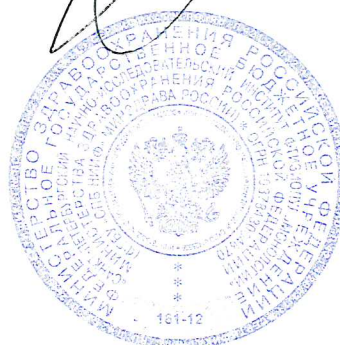
(математика, радиофизика, нейробиология). Работа отвечает требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, а ее автор, Неганова Анастасия Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Официальный оппонент,

кандидат биологических наук,
научный сотрудник
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ



Лаврова Анастасия Игоревна



Телефон: +7 (812)297-86-31

Электронная почта: aurebours@googlemail.com

почтовый адрес: ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии" РЗ РФ

191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4