

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.

Исследование и моделирование вазомоторной динамики и связанного с ней кровотока относится, с одной стороны к классическим проблемам экспериментальной и математической физиологии, а с другой – современное развитие экспериментальной техники и понимания молекулярных основ данного круга задач открывает новые перспективы для более детального анализа и моделирования происходящих процессов. В этом смысле данная диссертационная работа находится на переднем крае соответствующих исследований и поставленные в ней цели и задачи, безусловно, являются актуальными. Кроме того, сильной стороной работы является тесная взаимосвязь разработки методов анализа реальных биофизических данных и построения соответствующих математических моделей, что обуславливает ее высокую теоретическую и практическую значимость.

Диссертация состоит из введения, в котором кратко, но четко мотивирована постановка проблемы на основе анализа актуального состояния исследований в данной области, сформулирована цель и поставлены задачи исследования, характеризующиеся научной новизной, приведены основные положения и результаты, выносимые на защиту, сведения о публикации и апробации результатов диссертационного исследования, четырех глав, заключения и списка использованной литературы, который также свидетельствует о хорошем знакомстве автора с текущей научной периодикой.

Первая глава комбинирует описание и анализ экспериментальных исследований динамики кровотока, проведенных на суррогатных данных, а также модельных живых объектах (почечной сосудистой сети и сосудистой сети сетчатки). Изложение достаточно полно отражает как постановку биофизического эксперимента, так и детальное описание примененных алгоритмов обработки оптических данных, основанных на спектральном анализе (Фурье и вейвлет-преобразования, методы сегментации изображений и выделения структур в спекл-данных). Приведенные иллюстрации подтверждают сделанные выводы об эффективности примененной методики к отслеживанию и анализу ритмической активности быстрых изменений кровотока.

Во второй главе представлены две математические модели динамики клеток гладкой мускулатуры, представляющие собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений, проанализированных с точки зрения теории динамических систем и их биофизического смысла. Данные модели учитывают разные клеточные компоненты и направленные на изучение различных механизмов: первая – связывает концентрации кальция в цитозоле и внутриклеточных хранилищах и молекулы – вторичного мессенджера IP_3 , а также динамику внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата; вторая – связывает кальциевый и мембранный осцилляторы, с особым фокусом на пространственно-распределенную систему клеток, реализованную путем введения членов, осуществляющих связь между переменными, относящимися к соединенным клеткам (дискретный аналог диффузионной связи). Представленные в работе временные и пространственно-временные графики, а также анализ влияния параметров системы на выявленные динамические режимы позволяют заключить о достоверности сделанных выводов о связи кальциевой динамики и динамики возбуждения клеточной структуры сосудистого русла.

Третья глава рассматривает возможность передачи импульса возбуждения в цепочке клеток эндотелия на основе набора математических моделей, построенных по аналогии с подходами Ходжкина-Хаксли и ФитцХью-Нагумо, а именно рассмотрения модельной электротехнической схемы, учитывающей (локально) ионные токи калия, натрия, кальция и щелевые контакты между связанными клетками. При этом локальный механизм перехода к возбужденному состоянию связывается с эффектом бистабильности, которая с учетом связей между клетками приводит к распространению гиперполяризующего импульса. Следует отметить, что данная глава сформулирована в лучших традициях классических работ по представлению биофизических проблем на основе теории динамических систем и представляет самостоятельный интерес в этом контексте. Кроме того, полученные из модельных расчетов выводы и сформулированные на их основе гипотезы задают определенные направления для будущих экспериментальных исследований, что является весьма положительным эффектом с точки зрения практической значимости данной диссертационной работы.

В четвертой главе представлен переход к рассмотрению вазомоторной активности как отклика на медикаментозное воздействие на более макроскопическом масштабе. При этом, как и первая глава, материал, представленный в четвертой главе, сочетает анализ экспериментальных данных и математическое моделирование. Существенной новизной представленный результатов является исследование не отдельных сосудов, а целой сосудистой сети, с четким выделением отклика по целой иерархии ее структуры. Это относится как к обработанным экспериментальным данным, так и к построенной математической модели.

Таким образом, диссертационная работа представляет собой целостное комплексное научное исследование актуальной биофизической

проблемы, выполненное на высоком уровне и изложенное в виде логичного и структурированного текста.

При этом достаточно объемный текст диссертационной работы не лишен ряда недостатков, относящихся, в основном, к описанию технических деталей проведенного математического моделирования. В частности,

- 1) в описании процедуры анализа данных методами Фурье и вейвлет-преобразований, а также их результатов (разделы 1.1.2 и 1.1.3) неясно, проводилась ли процедура исключения среднего тренда, который может давать заметный вклад в спектральный пик, соответствующей нулевой частоте, и тем самым маскировать интересующие периодические компоненты (в частности, существенные низкочастотные пики на рис. 1.5, 1.7, интерпретированные как принципиальное доминирование постоянного потока);
- 2) имеется ряд небрежностей во введении и использовании наименований, таких как попеременное использование кириллических и международных обозначений метаболитов: например, цГМР/cGMP причем первая аббревиатура не расшифровывается, отсутствие расшифровки инозитолтрифосфата (IP₃);
- 3) при рассмотрении модели с шумовым членом приведена только амплитуда использованного гауссова белого шума, а информация по дисперсии отсутствует; также не приведена информация о методике численного расчета нелинейных дифференциальных уравнений, включающих этот флуктуационный член и особенностей анализа решений, принимающих во внимание стохастичность процесса;

- 4) основное обсуждение вейвлет-преобразования экспериментальных данных в 4 главе в основном посвящено свойствам глобального (усредненного) вейвлет-спектра, что в принципе, может быть проделано и на основе спектрального анализа Фурье (преимущества вейвлет-подхода в работе практически не обсуждаются данным контексте), в то время как представленные двумерные вейвлет-диаграммы (особенно рис. 4.5) содержат нетривиальные нестационарные паттерны, которым следовало бы уделить большее внимание;
- 5) первая и вторая половина 4 главы выглядят несколько обособленными; хотя в ее заключительной части и имеется обсуждение качественных сторон экспериментальной и модельной динамики, было бы желательным более явное сравнение расчетных данных с физиологическими.

Данные замечания, однако, относятся к частным вопросам представления весьма объемного материала, не снижая общей высокой оценки результатов данной диссертационной работы, которые представляются достаточно обоснованными.

Основные результаты диссертации опубликованы в достаточном количестве рецензируемых научных изданий, из них 5 индексируется в Web of Science; апробация результатов подтверждается представлением докладов на ряде международных научных конференций, что служит подтверждением оригинальности и новизны предложенных моделей.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации.

Таким образом, считаю, что данная диссертационная работа является законченным научным исследованием, решающим сложную задачу современной математической биофизики, а представленные в ней результаты представляют значительный теоретический и практический

интерес. Работа полностью отвечает требованиям «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,

доктор физико-математических наук, доцент,
профессор кафедры физики и нанотехнологий
ФГБОУ ВО "Курский государственный университет"



Постников Евгений Борисович,

Телефон: +7 (4712) 51-04-69

Электронная почта: postnicov@ gmail.com

почтовый адрес: кафедра физики и нанотехнологий

Курский государственный университет,

Ул. Радищева, 33, Курск, 305000

