

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Литвиненко Елены Сергеевны «Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного механизма авторегуляции сосудистого тонуса в динамику малых микроциркуляторных сетей», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика»

Диссертационная работа Литвиненко Елены Сергеевны посвящена экспериментальному и теоретическому исследованию процесса авторегуляции кровотока в малых сосудах. В отличие от большинства работ по моделированию кровотока, данное исследование имеет своим фокусом не движение крови по сосудам как таковое, а процесс подстройки самих сосудов к изменению его характеристик, осуществляемый за счет активности клеточных структур сосудистой стенки.

Общее описание двух основных типов реакции артериального кровеносного сосуда на изменение параметров кровотока содержат все серьезные учебники по физиологии. Во-первых, это реакция на рост трансмурального давления, в ходе которой упругость сосудистой стенки возрастает, а просвет сосуда уменьшается и тем самым препятствует существенному увеличению кровотока, а во-вторых – реакция на значительное увеличение потока, в ходе которой сосуд напротив, расслабляется и оказывает меньшее сопротивление потоку. Второй из упомянутых механизмов опосредован клетками эндотелия сосудов и именно он является главным объектом исследования в данной диссертационной работе. В то время как сам факт наличия такого механизма хорошо известен, его роль в регуляции сетевого кровотока практически не исследовалась.

Развитие представлений о микроциркуляторных сетях как саморегулирующихся системах с обратными связями, несомненно, является актуальной задачей современной биофизики, и диссертационная работа Литвиненко Елены Сергеевны вносит существенный вклад в ее решение. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Структурно, диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованных источников из 223 наименований. Общий объем работы - 134 страницы.

Во Введении автор формулирует цель и задачи работы, обосновывает актуальность, описывает степень разработанности темы, приводит положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях и апробации работы.

Первая глава содержит описание методов исследования. В частности, описана методика выращивания куриного эмбриона вне скорлупы, методика оценки скорости кровотока методом АИЧ — анемометрии по изображениям частиц, вычислительные

методики обработки данных и построения модельных сетей для вычислительного эксперимента.

Вторая глава диссертации посвящена экспериментальному исследованию сосудистых реакций в интактных микроциркуляторных сетях, а именно тому, что автор называет «лазер-индуцированная вазореактивность». Для целей локального тестового воздействия на микроциркуляцию автором предложено использовать облучение выбранного участка одного из микрососудов кровеносной сети лазерным излучением, сфокусированным в пятно размером 10-13 микрон. При этом, мощность и время облучения таковы, что облучение не разрушает сосуд и, по всей видимости, не вызывает образования тромбов, однако индуцирует сосудодвигательную реакцию, характер которой (констрикция либо дилатация) может быть различен в зависимости от условий эксперимента. В первом разделе второй главы автор исследует этот эффект сам по себе, а во втором разделе — использует его для того, чтобы вызвать перераспределение кровотока в окружающей части микроциркуляторной сети и исследовать его характеристики. Наконец, в третьем разделе этой главы тот же метод лазерного воздействия на сосудистую стенку применен к лимфатическим сосудам брюшки крысы и показано, что наблюдаемый при этом отклик связан именно с реакцией клеток, а не, например, высвобождением вазоактивных веществ из эритроцитов.

Третья глава диссертационной работы посвящена разработке математических моделей авторегуляции кровотока и вычислительному эксперименту на выборке модельных микроциркуляторных сетей. Можно сказать, что здесь автором предпринята попытка выдержать баланс между модельным подходом на основе гидродинамического описания кровотока с одной стороны, и описанием клеточных механизмов регуляции сосудистого тонуса — с другой стороны. В итоге, и потоки и клеточные реакции описаны в предложенной модели сегмента кровеносного сосуда крайне упрощенно. Однако, такое упрощенное описание можно считать значимым результатом данной работы, поскольку оно позволяет анализировать поведение модельных сетей, составленных из набора таких элементарных моделей.

Сформулировав модель, автор идет по пути последовательного усложнения задач: от тестирования модели на примере одного сегмента к изучению особенностей динамики модельных сетей из 7 артериальных и 7 венозных сегментов. Здесь следует особо отметить, что вычислительный эксперимент проводился на выборке из 20 модельных сетей одинаковой топологии, отличающихся разбросом параметров.

Основной результат третьей главы диссертации — это вывод о том, что действие эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса в сети способствует

разбалансировке потоков в бифуркациях сосудов и, следовательно, увеличению изначально небольшого разброса их диаметров.

На основе приведенного выше анализа работы можно заключить, что сформулированные автором научные положения обоснованы, а новизна и значимость полученных в диссертации результатов не вызывает сомнения.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 2 статьи в русскоязычных журналах списка ВАК, 1 статья в зарубежном научном журнале, индексируемом базами данных Web of Science и Scopus, 9 статей в трудах международных конференций в зарубежном журнале, индексируемом Web of Science и Scopus, 8 иных тезисов материалов конференций, получено 1 свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа имеет четкую структуру, по ходу изложения автор ссылается как на предшествующие научные исследования, так и на собственные опубликованные результаты. Основные положения и выводы сформулированы вполне корректно и правильно отражают оригинальные результаты, полученные в исследовании Е.С. Литвиненко. Автореферат диссертации в полной мере отражает ее содержание.

В качестве критических замечаний к работе можно отметить следующее:

1. При анализе действия лазерного излучения на сосудистый тонус автор целиком сосредотачивается на гипотезе локальных механизмов, не включая в рассмотрение возможное участие системных путей регуляции. Если применительно к сосудам ХАО куриного эмбриона такой подход можно обосновать их вероятным отсутствием у данной биомодели, то реакция лимфатических сосудов брыжейки крысы — это более сложное явление. Может ли автор утверждать, что внеочередное сокращение возникало именно в облучаемом сегменте, а не выше по потоку? Не активировались ли в этот момент и соседние лимфатические сосуды? Без этих данных, на мой взгляд, нет достаточных оснований утверждать, что механизмы индуцированной лазером реакции схожи в кровеносных и лимфатических сосудах.

2. В главе 3, не очень понятно назначение раздела 3.1.5 - «Модель как динамическая система». Автор описывает способ редукции предложенной модели сегмента до трех уравнений, приводит тщательно построенные фазовые портреты, но практически не комментирует итоги исследования, ограничиваясь утверждением, что «... система имеет одно устойчивое состояние равновесия, а именно устойчивый вырожденный узел». Здесь явно отсутствует необходимый комментарий, ведь зачем-то эта работа была проделана?

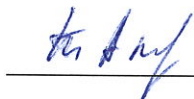
3. В описании методов исследования (1 глава) указано, что разработанное программное обеспечение способно генерировать модельные микроциркуляторные сети, содержащие до 1000 сегментов. Однако, в главе 3, где эта методика применяется, исследуются сети, состоящие из всего лишь 14 сегментов. Кроме того, как следует из рисунка 1.6 сгенерированные модельные сети различаются также расположением сегментов сосудов в пространстве. При изучении работы оппоненту не удалось установить, где используется и используется ли данная информация. Автору следовало бы как минимум прокомментировать указанные выше несоответствия.

Следует отметить, что указанные недостатки не носят принципиального характера и не снижают положительного впечатления о работе в целом. Считаю, что диссертационная работа Литвиненко Е.С. «Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного механизма авторегуляции сосудистого тонуса в динамику малых микроциркуляторных сетей» удовлетворяет всем требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама Елена Сергеевна Литвиненко заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика».

« 26 » февраля 2021 года

Ведущий научный сотрудник Института
биофизики клетки Российской академии наук,
кандидат биологических наук,

Танканаг Арина Владимировна



Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук защищена по специальности 03.00.02 – «Биофизика».

Адрес места работы:

Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный
исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований
Российской академии наук», 142290, г. Пущино Московской области, Институтская, 3,
ИБК РАН, tav@icb.psn.ru

Подпись к.б.н. Танканаг Арины Владимировны подтверждаю



Танканаг Арина Владимировна
26.02.2021