

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Саратовского филиала

Института радиотехники и электроники

им. В.А.Котельникова РАН

Д.ф. – м.н. Филимонов Ю.А.



03 марта 2021 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертацию Литвиненко Елены Сергеевны «Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного механизма авторегуляции сосудистого тонуса в динамику малых микроциркуляторных сетей», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 — биофизика.

Диссертация Литвиненко Елены Сергеевны посвящена исследованию процессов авторегуляции кровотока в микроциркуляторных сетях. Существенно, что термин «динамика микроциркуляторной сети», вынесенный в заглавие работы, обозначает не динамику во времени собственно микроциркуляции как кровотока в малых сосудах, но перестройку во времени свойств самих кровеносных сосудов. Следует заметить, что в области теоретического анализа работы сосудистой сети практически обособленно сосуществуют две различных направления, одно из которых базируется на гидродинамическом подходе, где в целях «решаемости» уравнений степень упругости сосудистой стенки, считается постоянным параметром, а другое сфокусировано на исследовании клеточных механизмов управления сосудистым тонусом и не включает описание собственно регуляции потока крови. Имеется относительно небольшое число работ по моделированию функций сосудистой системы, в которых динамика микроциркуляции анализировалась бы в условиях активной ее саморегуляции, опосредованной клетками сосудистой стенки. Работа Литвиненко Е.С. выполнена относится именно к этому направлению, что определяет ее актуальность как научного исследования.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованных источников из 223 наименований. Общий объем диссертации составляет 134 страницы машинописного текста.

Введение содержит краткое обоснование актуальности тематики диссертации, подкрепленное развернутым обзором современного состояния вопроса в подразделе «Разработанность темы». Далее, сформулированы цели

и задачи работы, а также другие ее общие характеристики (новизна полученных результатов, вносимые на защиту положения и др.). Здесь же автор приводит отдельным списком собственные публикации по теме работы.

Первая глава содержит краткое описание технических аспектов диссертационного исследования, куда входит информация о конкретных использованных биологических моделях и о способах количественного описания кровотока, описание собранной автором экспериментальной установки, а также и описание некоторых разработанных в ходе работы вычислительных методик, из которых можно отметить основанный на вейвлет-преобразовании метод анализа пульсаций кровотока и метод генерации рандомизированной имитационной структуры васкулярного дерева.

Во второй главе приведены результаты экспериментального исследования сосудистых реакций интактной микроциркуляторной сети биомоделей в ответ на стимуляцию выбранного участка сосуда лазерным излучением — это новый метод, который предлагается автором для использования в качестве неразрушающей бесконтактной физиологической пробы при исследованиях реакций микроциркуляторной сети.

Исследование лазер-индуцированной вазореактивности одиночного сосуда ХАО куриного эмбриона показало, что реакция сосуда наблюдается в 100% случаев, при этом выявлено различие в действии лазера на длинах волн 405 нм и 532 нм: в первом случае в месте воздействия преобладает дилатация, а во втором — констрикция.

Исследование лазер-индуцированной вазореактивности интактного фрагмента микроциркуляторной сети ХАО куриного эмбриона показало, что закономерности изменения состояния участка сети сосудов имеют сложный характер и существенно отличаются от тех, которые можно было бы ожидать при “гидродинамической” интерпретации реакций такой системы. Проведенная серия экспериментов на лимфатических сосудах брыжейки крысы имела своей целью установить, индуцирует ли лазерное воздействие сосудодвигательные реакции в отсутствие эритроцитов. Получен положительный результат в виде сократительной активности лимфатического сосуда с его возвращением к нормальному функционированию при прекращении воздействия.

В третьей главе диссертации описана математическая модель и результаты вычислительных экспериментов в рамках задач по теоретическому исследованию процессов авторегуляции кровотока в сетях микроциркуляции.

Описанные в главе результаты вычислительных экспериментов позволяют утверждать,

что предложенная автором модель локальной авторегуляции сосудистого тонуса в форме четырехмерной динамической системы адекватно описывает

реакции одиночного сосуда на изменение характеристик кровотока. Показано, что модель хорошо воспроизводит эффект изменений радиуса и стабилизации потока при значительных изменениях давления на входе в сегмент. Показано, что при задании согласованного набора параметров размерной версии модели рассчитанные параметры кровотока в сегменте сосуда находятся в физиологически адекватном диапазоне.

Далее, предложенная модель была использована для вычислительного исследования вклада механизма эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в динамику кровотока, в том числе – в случае простейших васкулярных сетей.

Для одиночного сосуда было показано, что наличие сильных пульсаций кровотока способно вызвать сбой в работе эндотелиального механизма. А именно, если в ходе пульсаций поток меняет направление (такая ситуация, имела место в экспериментах, описанных во второй главе диссертации), то эндотелиальный механизм может индуцировать вазодилатацию даже при нулевом среднем потоке сквозь сегмент сосуда.

Для простейшей сети из трех сегментов сосудов (Y-бифуркация) была показана возможность сохранения или даже прироста величины потока при окклюзии одной из “дочерних” ветвей в том случае, если чувствительность эндотелиального механизма превышает некоторый критический уровень.

Для 14-сегментной модели сосудистой сети показано, что действие миогенного механизма регуляции уменьшает, а эндотелиального механизма – увеличивает разброс характеристик популяции сетей, изначально переменных лишь по одному параметру (длины сегментов). На примере симметричной (с одинаковыми сегментами) модели сосудистой сети показано, что разным значениям вклада эндотелиальной регуляции в динамику соответствуют различные паттерны распределения радиусов сегментов и потоков в них.

Таким образом, в рамках третьей главы диссертации методами модельного исследования выявлена и исследована возможная роль эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса в формировании пространственно-временной динамики сетевого кровотока.

В заключении диссертации приведены основные результаты и выводы.

Наиболее существенные **новые результаты** диссертации следующие:

1. Впервые предложено использовать сфокусированное лазерное воздействие на сосудистую стенку как неразрушающий бесконтактный способ локализованной активации сосудодвигательных реакций интактной микроциркуляторной сети.
2. Выявлена зависимость характера индуцированного сосудодвигательного ответа от длины волны лазерного излучения.
3. Предложен и реализован способ исследования сетевого кровотока путем имитационного рандомизированного моделирования структуры

больших фрагментов васкулярной сети, отличающийся возможностью управлять статистическими характеристиками генерируемых структур посредством задания вероятностей событий при работе алгоритма.

4. Получены новые экспериментальные и теоретические (методом математического моделирования) результаты по вкладу эндотелий-опосредованных механизмов регуляции сосудистого тонуса в сетевые паттерны микроциркуляции *in situ*.

Практическая значимость полученных результатов заключается прежде всего в том, что выполненные методические и программные разработки имеют самостоятельную ценность для экспериментальных и модельных исследований микроциркуляции. В частности: предложенная методика экспериментального исследования функций интактной сети сосудов на основе бесконтактного неразрушающего воздействия сфокусированным лазерным пучком способна существенно улучшить процесс экспериментального изучения сосудистых реакций при исследованиях мозгового кровотока, так как допускает применение сквозь стекло краниального окошка.

Экспериментальные данные по согласованному изменению параметров кровотока во фрагменте интактной микроциркуляторной сети в ответ на индуцированную констрикцию одного из участков сосудов и по стимулирующему действию лазерного излучения на сократительную активность лимфангиона лимфатического сосуда брыжейки крысы создают базу для анализа и дальнейшего планирования исследований в данном направлении.

Разработанный и официально зарегистрированный в качестве результата интеллектуальной деятельности программный продукт, реализует генерацию больших модельных васкулярных структур с заданной статистикой топологических характеристик, что дает возможность проведения вычислительного исследования приближенных к реальности модельных микроциркуляторных сетей.

Достоверность изложенных в работе экспериментальных результатов обеспечивается использованием апробированных биомоделей, соответствием количественных оценок параметров микроциркуляции известным физиологическим данным, а также их воспроизводимостью в эксперименте. Разброс рассчитанных по экспериментальным данным количественных характеристик имеет разумные значения и также косвенно подтверждает достоверность результатов.

Достоверность данных вычислительного эксперимента обеспечивается использованием стандартных численных методов и алгоритмов, а также структурной устойчивостью предложенной базовой модели сегмента сосуда

в используемом диапазоне параметров, что показано автором работы в одном из разделов третьей главы.

По тексту диссертации и автореферата можно сделать следующие **замечания**:

1. Обширные комментарии по клеточным механизмам эндотелий-опосредованной регуляции сосудистого тонуса (стр. 9-11 диссертации) практически не использованы при выполнении работы, так как в экспериментах фиксировались только макропараметры кровотока, такие, как диаметр сосудов и скорость перемещения эритроцитов.

2. В то время как в первой главе декларировано, что метод генерации рандомизированной имитационной структуры васкулярного дерева нацелен на создание больших структур сложной геометрии, в самой работе рассмотрены всего лишь 14-сегментные структуры. Хотелось бы видеть пояснение, с какой целью велась разработка метода генерации таких больших сетей, а также чем ограничивался размер сети, исследованный в 3 главе работы.

3. На рисунке 3.2 диссертационной работы приведена диаграмма, поясняющая структуру математической модели сегмента кровеносного сосуда. На ней присутствует указание на связь сегмента через величину потенциала клетки эндотелия. Однако, данная величина не обнаружена среди переменных и параметров математической модели, равно как и другие элементы, изображенные в отмеченных серой заливной областях данного рисунка.

Отмеченные выше недостатки не снижают общее положительное впечатление от работы. Характеризуя диссертацию в целом, следует отметить, что работа Е.С. Литвиненко является законченным научным исследованием, которое может быть квалифицировано как решение актуальной научной задачи современной биофизики. Диссертация хорошо структурирована и написана профессиональным языком, изложение сопровождается ссылками на авторитетные научные издания.

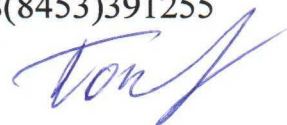
Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

Оригинальные результаты, полученные в диссертационной работе, опубликованы в 21 научной работе, в их числе 2 статьи в российских научных журналах списка ВАК, 1 статья в зарубежном научном журнале, индексируемом базами данных Web of Science Core Collection и Scopus, 9 статей в зарубежных изданиях трудов конференций, индексируемых Web of Science и Scopus, 8 иных тезисов материалов конференций. Получено 1 свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Материалы диссертации доложены на ряде научно-технических конференций, а также на научных семинарах ИТЭБ РАН (Пущино) и кафедры биофизики МГУ (Москва).

На основе вышеизложенного можно заключить, что диссертация Е.С. Литвиненко «Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного механизма авторегуляции сосудистого тонуса в динамику малых микроциркуляторных сетей» соответствует критериям 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 ее автор Елена Сергеевна Литвиненко заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика».

Отзыв составили:

Ведущий научный сотрудник Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, д.ф.-м.н., Пономаренко Владимир Иванович, почтовый адрес: 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38, e-mail: ponomarenkovi@gmail.com, тел: 8(8453)391255




Главный научный сотрудник Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, д.ф.-м.н., Селезнев Евгений Петрович, почтовый адрес: 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38, e-mail: evgenii_seleznev@mail.ru, тел: +79172138703



Отзыв утвержден на заседании секции ученого совета СФ ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН (протокол № 3 от 03 марта 2021 года).

Секретарь секции ученого совета
СФ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, к.ф.-м.н., Фатеев Денис Васильевич



E-mail организации: infosbireras@gmail.com
Почтовый адрес организации: 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38
Телефон организации: 8 (845) 27 24 01

03 марта 2021 г.