



**Институт механики
сплошных сред
Уральского отделения
Российской академии наук
филиал
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Пермского федерального
исследовательского центра
(ИМССУрО РАН)**

614013, г. Пермь, ул. Ак. Королёва, 1
Тел. (342) 237-84-61, факс 237-84-87
E-mail: mvp@icmm.ru

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Института механики
сплошных сред УрО РАН – филиала
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук
академик РАН


/ В.П. Матвеевко
"25" октября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Института механики сплошных сред УрО РАН – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

по диссертации Мизевой Ирины Андреевны "Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в системе микроциркуляции крови человека по данным оптических и тепловых измерений" на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по научной специальности 1.5.2 – Биофизика.

Настоящее заключение выдано на основании личного заявления соискателя ученой степени от 25.10.2021.

Диссертация выполнена в лаборатории физической гидродинамики Института механики сплошных сред УрО РАН (ИМСС УрО РАН) – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Мизева Ирина Андреевна работала в лаборатории физической гидродинамики Института механики сплошных сред УрО РАН в должности младшего научного сотрудника с 2008 по 2011, научного сотрудника с 2011 по 2021 год, с 2021 – в должности старшего научного сотрудника. Мизева И.А. в 2001 г. окончила бакалавриат (диплом с отличием), а в 2003 г. магистратуру (диплом с отличием) государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный университет» по специальности «Физика». В 2000 г. Мизевой И.А. была присвоена ученая степень кандидата физико-математических наук по специальности 01.02.05 – Механика жидкости, газа и плазмы, диплом ДКН № 079807 от 27 ноября 2008 г. Тема диссертации утверждена решением ученого совета Института механики сплошных сред УрО РАН (ИМСС УрО РАН) – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН), выписка из заседания ученого совета № 3-21 от 25.04.21.

Материалы диссертации обсуждены на научном семинаре Института механики сплошных сред УрО РАН от 20 октября 2021 г (семинар № 16/21). По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы. Диссертация Мизевой И.А. является квалификационной работой, посвященной разработке единого подхода основанного на пространственно-временном анализе колебаний кровотока в микрососудах, регистрируемых различными оптическими и термометрическими методами, к решению группы задач связанных с выявлением нарушения функции системы микроциркуляции.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, заключается в следующем:

Первая глава представляет собой обзорную, результаты получены автором при участии зав.лаб. физической гидродинамики профессора Фрика П.Г. Экспериментальные исследования, на которых базируются результаты, полученные во второй главе, проведены как лично автором работы, так и доц. Потаповой Е.В., Дреминым В.В., Козловым И. (Орел) под общим руководством Дунаева А.В. (Орел) и магистром Ветровой Д.В. под руководством автора работы. Экспериментальные результаты, приведенные в разделе 2.3., получены автором совместно с Л.Бокки и М.Сорелли (Флоренция). Обработка всех данных проводилась автором лично.

Клинические исследования, результаты которых приведены в третьей главе, осуществлялись под руководством врачей. В работах [6,7,9] набор экспериментальной базы данных произведен в ОГУ им Тургенева, Орел соавторами статей (Жарких Е.В., Новиковой И.). Планирование экспериментальных исследований и разработка протокола осуществлялись В.В. Дреминым, Е.В., Новиковой И., Потаповой Е.В. и Дунаевым А.В. (Орел). Консультации и организации экспериментальных исследований в условиях клиники предоставляли Е.А. Алимичева, Г.И. Масальгина (Орел). Обработка всех данных проводилась автором лично.

В главе 4 приведены результаты, полученные совместно с В.В. Дреминым, Е.В., Потаповой Е.В., Козловым И.О., при этом планирование эксперимента проводилось всеми участниками работы, экспериментальная установка создана Козловым И.О. под руководством Дремина В.В., набор данных осуществлялся Козловым И.А. и Потаповой Е.В. Обработка всех данных эксперимента проводилась автором лично.

Исследования, результаты которых представлены в пятой главе, проведены совместно с доц. А.А.Думлером (ПГМА) и Н.Г.Муравьевым (ПГМА). Автор участвовал в планировании дизайна исследования, набор экспериментальных данных осуществлялся совместно с Н.Г.Муравьевым, автором лично проведен анализ всех экспериментальных данных.

В шестой главе приведены результаты работы над задачами, постановка которых была осуществлена совместно автором и П.Г.Фриком и С.Ю.Подтаевым, проведение эксперимента и обработка данных выполнены лично автором. Численные расчеты проведены в рамках российско-китайского проекта при значительном участии проф. Ю.Хи и аспиранта Ю.Танг. Постановка задачи и интерпретация результатов проведена совместно с автором проекта. Клинические исследования осуществлялись под руководством проф. Е.Н.Смирновой.

Степень достоверности результатов исследований

Достоверность результатов исследования обеспечивается тщательной разработкой методик проведения эксперимента, применением современных экспериментальных методов визуализации и измерения физических величин, воспроизводимостью результатов наблюдений и измерений, а также сравнением, где возможно, полученных результатов с результатами имеющихся, теоретических и экспериментальных, исследований, согласованностью результатов численного моделирования и натуральных экспериментов, наличием достаточного для статистической обработки объема экспериментальных данных.

Новизна и практическая значимость полученных результатов

1. Предложен алгоритм анализа вариации спектральной плотности энергии колебаний течения крови в микрососудах, вызванной функциональными пробами, без предварительного выделения частотных диапазонов.
2. Экспериментально установлена немонотонная связь вариации среднего значения и амплитуды колебаний перфузии, измеренной методом лазерной доплеровской флоуметрии. Показано, что физиологические свойства микроциркуляторного русла и различный вид передаточной функции влияют на характеристики сигнала лазерной доплеровской флоуметрии, что объясняет разнонаправленную реакцию колебательной компоненты на контралатеральное холодное воздействие у различных индивидов.
3. Определено влияние локализации датчика и оказываемого им давления на измеряемые характеристики микрокровотока.

4. Уточнены функциональные маркеры вазомоторных нарушений, рассчитанные на основе вариации спектрального состава сигнала лазерной доплеровской флоуметрии во время теплового нагрузочного теста у пациентов с ревматическими заболеваниями и сахарным диабетом.
5. На основе вейвлет-анализа электрокардиограммы и фотоплетизмограммы создан новый метод определения времени распространения пульсовой волны. Показано, что предложенный метод позволяет определить искомую величину в случае значительно сниженной амплитуды сигнала и наличия крупномасштабных трендов, что делает его предпочтительным при проведении динамических физиологических тестов.
6. Проведенный подробный сравнительный анализ кожного кровотока, зарегистрированного различными оптическими методиками (лазерной доплеровской флоуметрией, фотоплетизмографией и лазерной спекл-контрастной визуализацией), позволил установить высокую корреляцию колебаний сигналов, характеризующих колебания перфузии в микрососудах, в диапазоне частот, связанных с факторами регуляции сосудистого тонуса.
7. Предложен метод скрининговой диагностики хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, основанный на анализе спектрального состава фотоплетизмограмм.
8. Показано, что учёт экспериментально измеренных фазовых соотношений колебательных составляющих сигналов, полученных методами лазерной доплеровской флоуметрии и кожной термометрии, позволяет проводить восстановление низкочастотных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле по данным термометрии высокого разрешения.
9. Построена одномерная математическая модель распространения температурной волны от уединенного сосуда, позволяющая исследовать связь характеристик кожного кровотока, и температуры поверхности кожи. На основе трехмерной численной модели кисти руки человека, при моделировании процесса терморегуляции за счёт изменения эффективной пористости ткани, изучено пространственное распределение колебаний кожной температуры.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Методы анализа сигналов, разработанные и развитые в ходе теоретических исследований в рамках диссертационной работы, имеют фундаментальное значение для исследования различных биомедицинских систем. При интерпретации экспериментальных данных получены значимые теоретические результаты, расширяющие фундаментальные представления о функционировании исследуемых биофизических систем. В частности: установлена немонотонная связь вариации среднего значения и амплитуд пульсаций перфузии, измеренных методом лазерной доплеровской флоуметрии; продемонстрирован локальный эндотелий-зависимый вазодилатационный ответ на локальную компрессию тканей; обнаружен двухфазный отклик скорости распространения пульсовой волны на глубокий вдох; создана методика восстановления пульсаций кровотока в микрососудах по данным термометрии высокого разрешения поверхности кожи; модифицированы индексы, характеризующие вазомоторные свойства микрососудов, для них определены границы норма-патология. Значимым теоретическим результатом является созданный комплекс методов регистрации, анализа и интерпретации сигналов, описывающих колебательные процессы в микроциркуляторном русле человека при разработанных протоколах нагрузочных проб.

Практическая значимость работы состоит в апробации разработанных подходов в клинических исследованиях и заключается в установленных статистически значимых отличиях функциональных маркеров нарушения вазомоторных характеристик у пациентов с СД, ревматическими заболеваниями. Цитируемость работ по базе РИНЦ составляет 236 (136 без самоцитирования), по базе WOS 146 (80 без самоцитирования).

Ценность научных работ соискателя ученой степени

В диссертации Мизевой Ирины Андреевны разработан ряд новых теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Результаты, изложенные в научных работах автора диссертации, важны как с точки зрения

развития теории конвективного теплопереноса в жидких системах с межфазной поверхностью, так и для понимания физических процессов, наблюдающихся при выращивании полупроводниковых кристаллов.

Научная специальность, которой соответствует диссертация. Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.2 – Биофизика "Фундаментальные физические взаимодействия, лежащие в основе процессов жизнедеятельности", а именно пунктам: биофизика мышечного сокращения; биофизика сложных систем; математическая биофизика; медицинская биофизика; техническая биофизика.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертации представлены в 82 публикациях, из которых 25 статей опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, установленный Министерством образования и науки Российской Федерации для представления результатов докторских диссертаций, 10 статей в сборниках статей и трудах конференций, 45 публикаций в тезисах конференций, 2 главы в коллективных монографиях. Все публикации соответствуют научной специальности 1.5.2. – Биофизика.

1. Mizeva I.A., Potapova E.V., Dremin V.V., Kozlov I., Dunaev A. Spatial heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory oscillations quantified via laser speckle contrast imaging // *PLOS ONE*. – 2021. – V.16. – №5. – p.e0252296

2. Mizeva I.A., Dremin V.V., Potapova E.V., Zherebtsov E., Kozlov I., Dunaev A. Wavelet analysis of the temporal dynamics of the laser speckle contrast in human skin // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2020. – V. 67 – №7. – p. 1882–1889.

3. Mizeva I.A., Potapova E.V., Kozlov I., Dremin V., Dunaev A., Krasnikov G Heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory-related oscillations quantified via LSCI wavelet decomposition // 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO). – 2020. – P. 1–2.

4. Tankanag A., Krasnikov G., Mizeva I.A. A pilot study: Wavelet cross correlation of cardiovascular oscillations under controlled respiration in humans // *Microvascular Research*. – 2020. – P. 103993.

5. Mizeva I. A., Potapova E. V., Dremin V.V., Zherebtsov E., Mezentsev M.A., Shupletsev V., Dunaev A.V. Optical probe pressure effects on cutaneous blood flow// *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2019. – V.72. – №3. – P. 259–267.

6. Mizeva I.A., Zharkikh E.V., Dremin V.V., Zherebtsov E., Makovik I., Potapova E.V., Dunaev A.V. Spectral analysis of the blood flow in the foot microvascular bed during thermal testing in patients with diabetes mellitus // *Microvascular Research*. – 2018. – V. 120. – P. 13–20.

7. Zharkikh E.V., Mizeva I. A., Makovik I. I., Dremin V.V., Zherebtsov E., Potapova E.V., Dunaev A.V. Blood flow oscillations as a signature of microvascular abnormalities // *Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI* / Ed. by Jrgen Popp, Valery V. Tuchin, Francesco Saverio Pavone ; International Society for Optics and Photonics. – V. 10685. – SPIE, 2018. – P. 682 – 686

8. Goldobin D. S., Mizeva I. A. Conjecture on reflectionlessness of blood-vascular system as a wave-conducting medium // *IOP Conference Series-Materials Science and Engineering V.208* – 2017. – 012015.

9. Mizeva I., Makovik I., Dunaev A., Krupakin A.I., Meglinski I.A. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – V. 22, №7. – P. 070501.

10. Mizeva I. Phase coherence of 0.1 Hz microvascular tone oscillations during the local heating // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. – V. 208. – 2017. – P. 012027.

11. Sorelli M., Stoyneva Z., Mizeva I., Bocchi L. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion // *Physiological Measurement*. – 2017. – V. 38, №5. – P. 860–876.

12. Tang Y.L., Mizeva I., He Y. A modeling study on the influence of blood flow regulation on skin temperature pulsations // *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III* / International Society for Optics and Photonics. – V.10337. – 2017. – P. 1033716.

13. Mizeva I., Frick P., Podtaev S. Relationship of oscillating and average components of laser doppler flowmetry signal // *Journal of Biomedical Optics*. – 2016. – V. 21, №8. – P. 85002.
14. Tang Y-L, He Y., Shao H-W., Mizeva I. Skin temperature oscillation model for assessing vasomotion of microcirculation // *Acta Mechanica Sinica*. – 2015. – V. 31, №1. – P. 132–138.
15. Frick P., Mizeva I., Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2015. – V.21. – P. 1–7.
16. Mizeva, I.A., Di Maria C., Frick P., Podtaev S.Yu., Allen J. Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillations // *Journal of Biomedical Optics*. – 2015. – V. 20. – P. 20 – 20 – 7.
17. Mizeva I., Frick P., Podtaev S. Skin blood flow and temperature oscillations during cold pressor test // 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – 2015. – P. 7382–7385.
18. Музева И., Ветрова Д. Поведение пульсаций кожного кровотока при локальном нагреве поверхности кожи // *Российский журнал биомеханики*. – 2014. – Т.18 – №4 – стр. 513-521.
19. Mizeva I., Dumler A., Muraviev N. Changes in the spectral characteristics of photoplethysmographic waveforms due to paod. // *Proceedings of the International Conference on Bio-Inspired System and Signal Processing*. – 2014. – P. 149–154.
20. Allen J., Di Maria C., Mizeva I., Podtaev S. Finger microvascular responses to deep inspiratory gasp assessed and quantified using wavelet analysis // *Physiological Measurement*. – 2013. – V. 34 – №7. – P. 769–779.
21. Smirnova E.N, Podtaev S.Yu, Mizeva I.A, Loran E.A Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2013. – V.10 – №6. – P. 489–497.
22. Tang Y., He Y., Shao H., Mizeva I. A porous media model of human hand to study the relationship between endothelial function and fingertip temperature oscillation // *Control and Automation (ICCA), 2013 10th IEEE International Conference on*. – 2013. – p. 1246–1249.
23. Музева И. А. Думлер А. А. Муравьев Н.Г. Особенности пульсовой волны при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // *Российский журнал биомеханики*. – 2012. – Т.16 – №2 (56). – стр. 83-94.
24. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Музева И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодной пробы. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2012. – Т.11 – №1. – стр. 30–34.
25. Мизева И.А., Степанов Р.А., Фрик П.Г. Вейвлетные кросскорреляции двумерных полей // *Вычислительные методы и программирование*. – 2006. –Т.7. – №1. – стр. 172-179.

Перечисленные выше публикации полностью соответствуют теме диссертационного исследования и раскрывают основные положения всех содержательных глав диссертации: первая глава [15,25], вторая глава [5,10,11,13,18], третья глава [6,7,9], четвертая глава [1,2,3,4,8,16,20], пятая глава [19,23], шестая глава [12,14,15,17,21,22,24].

Соответствие содержания диссертации специальности. Работа отвечает требованиям ВАК России к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – «Биофизика».

Наличие в диссертации ссылок на научные работы, выполненные соискателем ученой степени в соавторстве. Ссылки на научные работы, выполненные соискателем ученой степени в соавторстве, имеются.

Результаты проверки текста диссертации на предмет неправомерных заимствований. Проверка текста диссертации не выявила неправомерных заимствований. Исследования являются оригинальными и представляются к защите впервые.

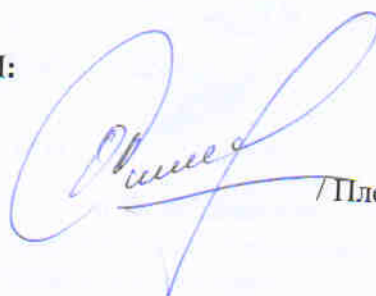
Диссертационная работа Мизевой Ирины Андреевны "Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в системе микроциркуляции крови человека по данным оптических и тепловых измерений" представляет собой законченное исследование важных научных проблем, удовлетворяющее требованиям п.9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении

ученых степеней», предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени доктора физико-математических наук, и рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Заключение о диссертационной работе Мизевой Ирины Андреевны "Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в системе микроциркуляции крови человека по данным оптических и тепловых измерений" обсуждено и одобрено на заседании Научного семинара Института механики сплошных сред УрО РАН под руководством директора ИМСС УрО РАН, академика РАН Матвеевко В.П. 20 октября 2021 г., протокол № 16/21.

Присутствовало на заседании 55 человек, из них 12 докторов наук и 33 кандидат наук. Результаты открытого голосования научных работников ИМСС УрО РАН: "за" – 55 чел.; "против" – 0 чел.; "воздержалось" – 0 чел.

**Председатель заседания научного семинара
Института механики сплошных сред УрО РАН:**
Заместитель директора по научной работе
доктор физико-математических наук,
профессор РАН Плехов Олег Анатольевич



Плехов О.А.