

ОТЗЫВ

официального оппонента А.Р. Киселева

на диссертационную работу Мизевой Ирины Андреевны «Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в микроциркуляторном русле человека по данным оптических и термометрических измерений», представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Исследования сердечно-сосудистой системы человека являются одним из приоритетных направлений современной науки в силу того, что заболевания сердечно-сосудистой системы находятся на первом месте причины смертности в развитых странах. Целью таких исследований является как построение методик ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, и создание скрининговых методов, контроля лечения. Особую роль в физиологии кровообращения играет система микрогемоциркуляции, включающая в себя сосуды диаметром менее 100 мкм, так как именно в данном сегменте сердечно-сосудистой системы осуществляется обмен питательными веществами между кровью и тканью. При этом известно, различные варианты дисфункции на уровне микроциркуляции зачастую проявляются еще на ранних доклинических стадиях развития ряда патологий.

Таким образом, развитие методов исследования микроциркуляции, построение диагностических методик, среди которых предпочтение отдается неинвазивным, является актуальной задачей современной биофизики и биомедицины. Особую актуальность исследование функции эндотелия приобрело в связи с пандемией COVID-19, учитывая последние данные о патогенетической роли эндотелия как одной из мишеней воздействия вируса SARS-CoV-2.

Практическая значимость работы определяется построенными математическими методами обработки сигналов, полученных при неинвазивной регистрации кровотока в микроциркуляторном русле, построенными и исследованными протоколами нагрузочных проб для исследования функции системы микрогемоциркуляции, клиническими приложениями описанных методик.

Ключевой идеей, объединяющей все исследования диссертационной работы, является изучение колебаний и кровотока в микрососудах, сопоставление результатов различных методов оценки микроциркуляции, выявления значимых различий поведения пульсаций кровотока различных частот в норме и при патологии. **Новизна** диссертационного исследования заключается в разработке единого методического подхода к анализу временных рядов, полученных при измерении кровотока в системе микроциркуляции неинвазивными методиками.

Научные положения, сформулированные автором диссертационной работы, полностью обоснованы, достоверны, логически вытекают из результатов проведенного исследования и полноценно их отражают. Автор лично проделал значительный объем экспериментальной работы, однако, ключевой особенностью личного вклада автора является систематический анализ данных, полученных в различных натуральных

экспериментах. Достоверность изложенных результатов обусловлена использованием сертифицированных модулей для сбора данных эксперимента, использованием алгоритмов, компонентами которых служат стандартные численные методы, а также согласованностью с результатами исследований других авторов, приведенных в работе.

Диссертация состоит из введения шести глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 328 страниц, включая список литературы, 110 рисунков, 24 таблицы. Список использованной литературы составляет 357 наименований.

Во **введении** сформулированы цели и задачи диссертационной работы, положения и результаты, выносимые на защиту, обоснована актуальность исследований.

В **первой главе** автором диссертационного исследования дан подробный обзор современного состояния представлений об анатомии и физиологии системы микроциркуляции у человека. В исследовании функции системы микроциркуляции важным является понятие сосудистого тонуса, вариации которого приводит к вазомоциям. В обзоре литературы автором подробно описаны источники модуляции сосудистого тонуса, а также их нарушение при развитии таких патологий как дисфункция эндотелия, сахарный диабет, атеросклероз, ревматические заболевания. Помимо этого, в первой главе дано детальное описание цепочек физиологических ответа на основные физиологические пробы, используемые в работе. Разделы 1.8 и 1.9 первой главы посвящены описанию экспериментальных методик и анализа данных.

Во **второй главе** рассмотрены методические вопросы исследования микроциркуляции крови при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В частности рассмотрен вопрос о связи средней и колебательной компонент сигнала ЛДФ. Полученная экспериментальная зависимость должна приниматься во внимание при построении протоколов исследований при помощи ЛДФ, поскольку в ряде случаев немонотонная связь кровенаполнения и сигнала ЛДФ может приводить к парадоксальным результатам. Исследованные вопросы о гетерогенности микроциркуляторного ответа на локальный нагрев представляют интерес при построении протоколов функциональных проб и сравнении результатов различных работ с различной локализацией измерительного датчика. В разделе 2.4 рассмотрен вопрос о влиянии давления, оказываемого оптическим датчиком, на статистические и спектральные свойства ЛДФ сигнала. Показано, что даже незначительная компрессия тканей приводит к значимым изменениям измеряемой перфузии, при этом при слабом сдавливании возникает переоценка уровня перфузии. Сам по себе предложенный протокол с локальным давлением представляет собой интерес с точки зрения оценки функции эндотелия конкретно в микрососудах и имеет важное прикладное значение.

Третья глава посвящена некоторым клиническим приложениям метода ЛДФ, при этом выбраны такие патологии как сахарный диабет и ревматические заболевания. Сахарный диабет – самое распространенное неинфекционное заболевание, приводящее к значительному ухудшению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации. При диабете развивается тяжелое осложнение синдром диабетической стопы. В диссертации проведено исследование спектральных характеристик ЛДФ сигнала при протоколе ступенчатого нагрева. Ревматические заболевания – группа системных аутоимунных

болезней приводящих к необратимым изменениям. Получены новые результаты о неадекватной реакции микрососудистого русла на холодовую пробу, выражающиеся в сниженной вазоконстрикции. В диссертации впервые показано качественное различие спектров сигналов ЛДФ в группе контроля и у пациентов с ревматическими заболеваниями. Автором выдвинута гипотеза о том, что такие различия вызваны снижением демпфирующих свойств сердечно-сосудистой системы.

Сравнению спектральных свойств оптических сигналов, характеризующих временную динамику периферического кровотока, посвящена **четвертая глава** диссертации. Метод фотоплетизмографии (ФПГ) привлекателен для клинических приложений в силу дешевизны прибора, простоты использования, широкой распространенности и малых артефактов. При помощи вейвлет-анализа показано, что в покое низкочастотные части спектров сигналов ФПГ и ЛДФ коррелированы, что создает предпосылки для создания методики диагностики системы регуляции периферического кровотока на основе метода ФПГ. В данной главе автором предложен уникальный алгоритм определения времени распространения пульсовых волн, позволяющий проводить изменения во время динамических нагрузочных тестов.

В **пятой главе** диссертации рассмотрены клинические приложения фотоплетизмографии на примере пациентов с атеросклерозом. Представлен перспективный метод скрининговой диагностики атеросклероза и хронической артериальной недостаточности. Новым является результат, связанный с качественным изменением спектрального состава ФПГ сигнала после проведения реконструктивной операции.

В **шестой главе** экспериментально и теоретически изучена связь пульсаций кровотока и кожной температуры. Обнаружена высокая корреляция кожного кровотока и поверхностной температуры, теоретически изучены основные механизмы генерации пульсаций температуры. На основе изучения пульсаций температуры во время контралатеральной холодной пробы определены маркеры нарушения регуляции периферического кровотока. В диссертации представлены результаты клинического исследования вариации предложенных функциональных маркеров в группах с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе. Получены результаты о возможности определения дисфункции эндотелия на доклинической стадии развития сахарного диабета.

Резюмируя отметим, что диссертация Мизевой Ирины Андреевны представляет собой завершенное исследование в одной из актуальных областей современной биофизики. Диссертация включает в себя постановку задачи, теоретическое обоснование предлагаемых методов исследования функции системы микроциркуляции. Проведены масштабные натурные исследования как в группах здоровых добровольцев различного возраста так и в нескольких группах с патологическими изменениями.

В процессе изучения возник всего один вопрос:

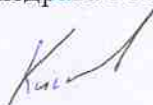
- В главах диссертации авторы акцентируются на исследовании ряда патологий, ассоциированных с микроциркуляторной дисфункцией, таких как сахарный диабет, ревматические заболевания и хроническая артериальная недостаточность. Поясните

причины выбора именно этих патологий, учитывая наличие ряда других заболеваний (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нейроциркуляторная дистония и др.), характеризующихся в большей мере функциональными нарушениями на уровне микроциркуляции

Вышеуказанный вопрос не затрагивает основного содержания диссертации.

Считаю, что докторская диссертация И.А. Мизевой удовлетворяет всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор Ирина Андреевна Мизева заслуживает присуждения ей ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – «Биофизика».

Доктор медицинских наук, доцент,
руководитель центра координации фундаментальной
научной деятельности
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины" Минздрава России
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)



Антон Робертович Киселев

Подпись Антона Робертовича Киселева заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России



16.04.2022г.

Е.А. Поддубская

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация, 14.01.05 – кардиология, 03.03.01 – физиология.

Адрес места работы и контактные данные: г. Москва, 101990, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. Тел.: +79063122255. Email: kiselev@gnicpm.ru.