



УТВЕРЖДАЮ

Директор Саратовского филиала
Института радиотехники и электроники
им. В.А. Котельникова РАН, д.ф.-м.н.,

 Ю.А. Филимонов

«23» мая 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН на диссертацию 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.

Диссертационная работа Мизевой Ирины Андреевны посвящена актуальной проблеме биофизики, связанной с совершенствованием существующих методик исследования осцилляций кровотока в микроциркуляторном русле, разработке новых неинвазивных методов их анализа, развитию единого методического подхода к анализу получаемых сигналов, построению математических моделей генерации и распространения волн в кровеносной системе человека.

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 328 страниц машинописного текста, включая 110 рисунков и 25 таблиц. Список литературы содержит 537 наименований и изложен на 61 странице.

Во введении обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель диссертационной работы, определена новизна исследований, обсуждена практическая значимость полученных результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту, изложено краткое содержание диссертации.

В первой главе представлен обзор научной литературы посвященной изучению микроциркуляции крови человека, ее функциям, авторегуляции и источникам колебаний кровотока в микрососудах. Уделено особое внимание обзору современного состояния исследований, связанных с регуляцией тонуса микрососудов, нарушениями регуляции при различных патологических состояниях, методам неинвазивной регистрации кровотока в системе микроциркуляции. Также в первой главе подробно описаны используемые в диссертации математические методы обработки сигналов. Их использование продемонстрировано на примере записей кровотока, произведенных различными оптическими методами.

Во второй главе рассматриваются методические вопросы, связанные с методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Изучается связь модуляции среднего значения сигнала ЛДФ и его амплитуды колебаний в различных частотных диапазонах. Установлено, что эта связь немонотонна. Показано, что во время физиологических проб

такая немонотонность обусловлена перераспределением кровотока между элементами микрососудистого русла. Показано влияние нелинейности передаточной функции лазерного доплеровского флоуметра в значения регистрируемых параметров кровотока. Изучено влияние локальной компрессии на регистрируемые параметры кожного кровотока. Продемонстрирован эффект вазодилатации, вызванной локальной компрессией тканей, сопровождающийся ростом колебаний кровотока с частотой порядка 0.01 Гц, которые связаны с эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса. Предложен протокол локальной компрессии, позволяющий выявлять дисфункции эндотелия в микрососудах

В третьей главе продемонстрированы клинические приложения спектрального анализа сигналов, полученных при помощи метода ЛДФ. Исследованы контрольная группа, пациенты с сахарным диабетом первого и второго типов, и пациенты с ревматическими заболеваниями. Показано, что даже в нативных условиях спектры сигналов ЛДФ у пациентов с различными патологиями качественно различаются. Продемонстрирована эффективность адаптивного подбора частот к анализу спектров сигнала перфузии.

В четвертой главе рассматривается возможность применения распространенных оптических методов для регистрации колебаний кожного кровотока. Для этой цели проводится детальное сравнение временных рядов, полученных методом ЛДФ, фотоплетизмографии и лазерной спекл-контрастной визуализации. Впервые показано, что в диапазоне частот 0.01-0.1 Гц, связанном с активными факторами регуляции сосудистого тонуса, сигналы, полученные методом ЛДФ и ФПГ, коррелированы. Отмечается важное прикладное значение этого результата, который позволяет перенести методику оценки энергии колебаний в различных частотных диапазонах, развитую для метода ЛДФ, на фотоплетизмографию. Аналогичные исследования проведены для лазерной спекл-контрастной визуализации. Для этого метода изучена роль выбора значений параметров пространственного усреднения. Предложен метод определения времени распространения пульсовых волн, который отличается высокой чувствительностью и может использоваться при проведении физиологических тестов.

В пятой главе предложен метод скрининговой диагностики хронической артериальной недостаточности, основанный на спектральном анализе фотоплетизмограмм, зарегистрированных на нижних конечностях пациентов. Показано, что предложенный метод обладает большей чувствительностью, нежели распространенный метод определения лодыжечно-плечевого индекса. Также во второй части 5 главы представлены пилотные результаты исследования спектров фотоплетизмограмм пациентов с хронической артериальной недостаточностью до и после проведения реконструктивной операции. В данных работах впервые показано, что у пациентов с артериальной недостаточностью энергия колебаний кровотока, связанная с активными факторами регуляции кровотока выше, чем у здоровых добровольцев. Увеличение вклада низкочастотных колебаний связано с тем, что локальные механизмы регуляции кровотока стремятся компенсировать кровоснабжение конечности. После проведения операции, направленной на восстановление магистрального кровотока, симпатическая нервная регуляция подавлена, что выражается в значительном снижении низкочастотных колебаний.

Шестая глава посвящена экспериментальному и численному исследованию взаимосвязи кожной температуры и кожного кровотока. Показаны преимущества контактной кожной термометрии перед методом ЛДФ при исследовании микроциркуляции. На основе корреляционного вейвлет-анализа показано, что низкочастотные колебания температуры и кровотока связаны между собой, отражая функциональное состояние микрососудистого русла, и могут быть использованы для изучения регуляции тонуса сосудов за счет миогенного, нейрогенного и эндотелиального механизмов наравне с ЛДФ. Изучено влияние амплитуды колебаний кровотока в сосуде теплопроводности и пористости ткани на амплитуду колебаний кожной температуры. В последней части шестой главы продемонстрирована возможность применения термометрии высокого разрешения при исследовании микроциркуляции в клинике. Показано, что характерные изменения адекватного вазомоторного ответа на холодовое воздействие у пациентов с сахарным диабетом присутствуют также у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы.

В диссертационной работе получены следующие новые результаты:

1. Предложена модификация существующего метода анализа спектральных свойств сигналов лазерной доплеровской флоуметрии, заключающаяся в исследовании вариации вейвлет-спектров измеряемых сигналов. Этот подход позволяет избежать неопределённости вычисления спектральной плотности энергии при отсутствии максимумов в выделенном частотном диапазоне, и изменении границ частотных диапазонов.
2. Показана немонотонная связь постоянной составляющей и колебательной компоненты сигнала лазерной доплеровской флоуметрии, обусловленная различным вкладом тонуса гладких мышц в колебания кровотока в случае низкой перфузии, когда основной кровоток осуществляется через артериолы и артериовенулярные анастомозы, и при высокой перфузии, когда кровоток, в значительной степени, обеспечивается капиллярным руслом.
3. Продемонстрировано, что скорость и амплитуда изменения средней перфузии в ответ на локальный нагрев в толстой и тонкой коже различны, при этом значимых отличий колебательных характеристик, связанных с миогенным, нейрогенным и эндотелиальными механизмами регуляции сосудистого тонуса не выявлено.
4. Показано, что локальная компрессия кожи с давлением порядка 30 мм. рт. ст. приводит к увеличению средней перфузии и росту колебаний кровотока, связанных с эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса. Предложена методика проведения пробы с локальным давлением для исследований функционального состояния системы микроциркуляции и эндотелия в микрососудах.
5. Установлено, что коэффициент фазовой синхронизации колебаний кожного кровотока с частотой около 0.1 Гц, измеренных на расстоянии 3 см, снижается при нагреве одного из исследуемых участков.
6. Продемонстрирован ряд диагностических приложений исследования динамики кожного кровотока при проведении температурных тестов. Показано значимое отличие динамики среднего значения перфузии и спектрального состава

колебательной компоненты сигнала в контрольных группах и группах с ревматическими заболеваниями и сахарным диабетом при проведении тепловых тестов.

7. Предложен метод оценки временной задержки колебаний выделенной частоты на основе анализа фазового сдвига вейвлет-коэффициентов. Обнаружен характерный двухфазный ответ изменения скорости пульсовой волны на задержку дыхания. Выявлена специфическая реакция сдвига фаз пульсовых волн в сигналах фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии на глубокий вдох.
8. Установлена высокая корреляция колебаний периферического кровотока с частотами в диапазоне 0.01-2 Гц, измеряемых методами ЛДФ, ФПГ и ЛСВ в покое и при дыхательных пробах, что является обоснованием использования указанных оптических методов для анализа колебаний кожного кровотока при исследованиях физиологических механизмов регуляции сосудистого тонуса.
9. На основе анализа спектрального состава фотоплетизмограмм предложены индексы, которые легли в основу построения скрининговой методики хронической артериальной недостаточности.
10. На основе анализа величины фазового сдвига пульсаций сигналов лазерной доплеровской флоуметрии и температуры показано, что глубина генерации основной мощности тепловых пульсаций составляет порядка 1.5-1.9 мм, что соответствует глубине залегания артериол. Показана возможность восстановления низкочастотных колебаний динамики кровотока в микрососудах, определенных методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием результатов измерений температуры кожи.
11. Продемонстрировано влияние амплитуды пульсаций крови в уединенном сосуде и эффективной теплопроводности ткани на характеристики колебаний кожной температуры.
12. Модифицирована численная модель кисти руки человека для исследований колебаний кожной температуры. Показано, что динамика кожной температуры во время холодной пробы при дисфункции эндотелия, описанной как снижение вазодилатации микрососудов, совпадает с экспериментальными данными.
13. Модифицирован способ расчёта вазомоторных индексов, который продемонстрировал свою эффективность в прикладных исследованиях на примере определения функции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе.

Научная значимость полученных результатов заключается в следующем:

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 прикладных исследованиях для решения задач медицинской диагностики и заключается в установленных статистически значимых отличиях функциональных маркеров нарушения вазомоторных характеристик у пациентов с сахарным диабетом, ревматическими заболеваниями. Достоверность полученных теоретических и экспериментальных результатов обеспечивается использованием математических моделей, основанных на известных и зарекомендовавших себя результатах других исследователей, статистическим анализом результатов исследования. Качество регистрации экспериментальных данных обеспечивается применением сертифицированной диагностической аппаратуры, высокой степенью автоматизации процесса регистрации и анализа экспериментальных данных, а также их соответствием результатам, полученным при применении известных альтернативных методов диагностики.

Личный вклад автора состоит в постановке задач в рамках проведенных исследований, в обработке и анализе данных, а также в публикации результатов, представленных в диссертации. Разработка и реализация алгоритмов обработки и анализа данных осуществлялись автором самостоятельно.

По тексту диссертации можно сделать следующие замечания:

- 1) В диссертации в названии одного из разделов не совсем корректно используется термин «синхронизация» колебаний вместо термина «когерентность». В радиофизике под синхронизацией понимают подстройку по частоте связанных автогенераторов.
- 2) На Рис. 1.5, 2.19, 4.4, 5.4, 5.6 изображены спектральные плотности энергии сигналов, полученные при помощи вейвлет-анализа. Уместнее было бы назвать данные графики Фурье-спектрами. Под вейвлет-спектрами обычно понимают временную развертку спектральной плотности энергии.

Несмотря на высказанные замечания, можно утверждать, что тематика диссертационного исследования актуальна, обладает высокой степенью научной новизны, а также фундаментальной и прикладной значимостью. Соответствие тематики работы заявленной научной специальности сомнений не вызывает.

Качество подготовки текста диссертации и оформления иллюстраций хорошее.

Все результаты диссертации опубликованы в 25 статьях в научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ. 20 статей опубликованы в журналах, включенных в базу Web of Science. Материалы 2 глав диссертации вошли в коллективные монографии.

Автореферат написан ясным и понятным языком и полностью отражает содержание диссертации.

Таким образом, содержание диссертационной работы Мизевой И.А. «Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в системе микроциркуляторном русле человека по данным оптических и термометрических измерений» соответствует критериям п. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор диссертации Мизева Ирина Андреевна заслуживает присуждения ей ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Отзыв составил:

Ведущий научный сотрудник Саратовского филиала института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, д.ф.-м.н., профессор, Пономаренко Владимир Иванович, почтовый адрес: 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38, E-mail: ponomarenkovi@gmail.com, тел. 8(8452)391255



подпись

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании Секции Ученого совета Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН (протокол № 5 от 27 апреля 2022г.)

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



подпись

E-mail организации: infosbireras@gmail.com

Почтовый адрес организации: 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38

Тел. организации: 8(8452)272401

23.05.2022