

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Мизевой Ирины Андреевны на тему «Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в микроциркуляторном русле человека по данным оптических и термометрических измерений» представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Актуальность темы диссертационной работы И.А. Мизевой связана как с фундаментальными вопросами биофизики – разработкой физических методов получения нестационарных данных, отражающих физиологическое состояние организма и математических методов их обработки, нацеленных на поиск и представление информации в форме, пригодной для анализа с точки зрения релевантных биологических процессов, так и с задачами, имеющими прикладное медицинское значение, так как нарушения периферической микроциркуляции крови является достаточно распространенным патологическим состоянием, в том числе как следствие диабета и ревматических заболеваний, что определяет практическую значимость полученных результатов.

В пользу актуальности, новизны и теоретическая значимости полученных результатов свидетельствует также их публикация в ведущих научных журналах биофизической направленности, например, таких как PLoS ONE и IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Journal of Biomedical Optics, а также цитирования, показывающие интерес научного сообщества к данным исследованиям. Помимо этого, материалы, вошедшую в диссертацию прошли апробацию в виде докладов на значимых международных научных конференциях по соответствующей тематике, а исследования поддержаны рядом грантов.

Достоверность и обоснованность результатов следует из использования надежного оборудования и протоколов измерений, обоснованных математических методов и моделей и статистической обработки данных.



Диссертация состоит из введения, шести глав и списка литературы, содержание которого отражает знакомство автора с современным состоянием исследований по данной тематике.

**Первая глава** представляет весьма подробный обзор основных представлений о микрососудистой системе и методах исследования кровотока в ней. Описаны как анатомические особенности и их физиологическая роль с особым фокусом на кожную микроциркуляцию, так и специфика соответствующих сигналов, рассматриваемых как временные ряды, порождаемые биофизическими динамическими системами. Особо отмечена совокупность заболеваний, приводящих к нарушению микроциркуляции, что служит убедительным обоснованием потенциальной практической значимости задач, исследуемых в данной работе. Завершает главу обзорное введение экспериментальных методов исследований в данной области и методов анализа сигналов, полученных в результате их применения.

**Вторая глава** посвящена экспериментальным исследованиям методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) и интерпретации полученных результатов. Глава снабжена небольшим, но информативным введением, которое дает читателю достаточно ясное представление о предмете и технике исследования. В качестве основного результата, имеющего значимость с точки зрения применимости данного подхода в диагностических целях, рассмотренного на примере прессорного холодового теста можно выделить анализ соотношения средней величины перфузии и колебательных компонент со специальным вниманием к различию индивидуальной вариабельности и общего физиологически-значимого отклика. В свою очередь, во второй половине главы, посвященной эксперименту с локальным нагревом, представляют интерес выявленные закономерности синхронизации/десинхронизации сигнала с различных участков кожи. Кроме того, практическую значимость имеют результаты, связанные с влиянием давления, создаваемого датчиком, на адекватность данных ЛДФ.



**Третья глава** продолжает предыдущую, обращаясь теперь к более практически-ориентированному вопросу использования ЛДФ для диагностики системы микроциркуляции при двух патологиях – сахарном диабете и ревматических заболеваниях. На основе разработанной методики, описанной во второй главе, изучены вариации средней и колебательной компонент перфузии, вызванных нагревом и охлаждением при различных протоколах эксперимента. С использованием спектрального, вейвлетного и статистического анализа позволил сделать биофизические выводы о функции различных видов регуляции сосудистого тонуса. По результатам данного пилотного исследования сформулированы перспективные направления методики исследования, которые могут иметь важные приложения в клинической практике.

**Четвертая глава** посвящена комплексному исследованию спектральных характеристик сигналов, характеризующих микроциркуляцию, полученных на основе различных экспериментальных техник. Данная часть исследования, несмотря на ее пилотный характер, является одним из концептуально наиболее значимых среди материалов, представленных в диссертации, так как она дает выводы о количественном сопоставлении динамики характеристик, полученных методами ЛДФ (активно развивающегося в настоящее время в биомедицинских приложениях, но относительно мало развитом для исследования периферийного кровообращения) и фотоплетизмографии (классического метода в изучаемой области), а также предлагает объяснения соответствующих биофизических и физиологических механизмов в различных частотных диапазонах осциллирующих сигналов.

**Пятая глава** развивает рассмотренные спектральные подходы в практическом русле клинических приложений к анализу фотоплетизмограмм пациентов с хронической артериальной недостаточностью. К числу основных результатов, представленных в данной главе, относится исследование соотношения амплитуд первой и второй гармоник в спектре сигнала, проинтерпретированное как следствие изменения жесткости сосудов.



**Шестая глава** включает комплекс вопросов, рассмотренных в диссертации, изложением результатов экспериментальных исследований и математического моделирования взаимосвязи данных контактной термометрии и кожного кровотока. Представлены и проанализированы с точки зрения вейвлет-корреляционного подхода данные экспериментального изучения кожной температуры и кровотока при нормальных условиях и холодной пробе, а также упрощенные математические модели соответствующих связанных процессов.

**Заключение** суммирует основные выводы работы.

Вместе с тем, к тексту работы имеется и ряд **замечаний и вопросов**, связанных, прежде всего с методикой расчетов на основе вейвлет-преобразования, активно использованных в работе, но снабженных недостаточно ясным комментарием по существу вычислительных процедур:

1. Как при введении вейвлет-преобразования (с. 63), так и по тексту далее используется вводящий в заблуждение термин «пространственно-временное разрешение», когда работа происходит исключительно с временными рядами, то есть речь идет о частотно-временном разрешении.

2. Формулы (1.3) и (1.4) используют нормировку на  $\sigma\sqrt{\pi}$  для квадрата модуля вейвлет-функции, а не на 1, в дальнейшем тексте комментарии также отсутствуют, так что неясно, следует ли иметь в виду масштабную поправку на неединичную норму, обращаясь к соответствующим численным значениям на графиках, где приведены абсолютные величины вейвлет-преобразования.

3. Хотелось бы увидеть более подробные разъяснения, мотивирующие использование энергетической ( $L^2$ ), а не амплитудной ( $L^1$ ) нормы в тех задачах, где вейвлет-преобразование используется для выделения компонентов сигналов с узкими частотными полосами, имеющими различное физиологическое происхождение, так как с точки зрения аддитивной частотно-амплитудной декомпозиции адекватной является именно норма  $L^1$ , в отличие от  $L^2$ , более приспособленной к аддитивному разложению мощностей узкополосных компонентов. Не с этим ли связаны явно видимые сдвиги огибающих относительно сигнала, например, на рис. 1.10 и 2.3?



4. При использованной норме  $L^2$  утверждение о зависимости взаимозависимости масштаба и частоты  $\nu \sim 1/a$  выполняется только асимптотически (в отличие от нормы  $L^1$ ); применялся ли в работе пересчет на Фурье-частоты по точной нелинейной форме?

5. В 4 главе при обсуждении не указана центральная частота использованного вейвлета Морле, при этом известно [Phys.Rev.E 80 (2009) 057201], что ее величина (или, эквивалентно, величина параметра  $\sigma$  в использованной в диссертации формуле (1.4)) существенно влияет на индикацию наличия или отсутствия вейвлетной фазовой синхронизации в силу сглаживающего характера гауссова множителя, входящего в данный вейвлет; аналогично, цитируемый выше подход может дать более глубокую интерпретацию обсуждения результатов, представленных в 6 главе (п. 6.1.2).

6. Наконец, в работе встречается слишком формальное использование статистических величин, например, в 4 главе указание возраста  $(35 \pm 3)$  лет создает впечатление выборки подопытных, хорошо локализованных по возрасту, в то время как таблица 4.1 показывает достаточно однородный разброс от 18 до 50 лет, что вызывает дополнительные вопросы о допущении примерной идентичности физиологического состояния людей с такой разницей в возрасте.

Однако данные замечания относятся в основном именно к тесту диссертации, в которой основной фокус был сделан на биофизические аспекты исследуемой проблемы, в отношении новизны и достоверности которых сомнений не возникает.

Автореферат содержит всю необходимую информацию и адекватно отражает содержание диссертации.

Таким образом, можно заключить, что данная диссертационная работа содержит всю необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, которые можно квалифицировать как заметное научное достижение в области биофизики, удовлетворяет всем требованиям пп. 9–14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемых к докторским диссертациям, а её автор, Мизева Ирина Андреевна, заслуживает присуждения ей учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Официальный оппонент

доктор физико-математических наук (05.13.18 –  
Математическое моделирование, численные  
методы и комплексы программ), доцент,  
профессор кафедры физики и нанотехнологий,  
заведующий отделом теоретической физики  
Научно-исследовательского центра физики  
конденсированного состояния  
Курского государственного университета

Постников Евгений Борисович

Федеральное государственного бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»). Почтовый адрес: ул. Радищева, 33, Курск, 305000  
Телефон: +7 (4712) 51-04-69; электронная почта: postnicov@gmail.com

Согласен на обработку персональных данных

