

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело N _____

решение диссертационного совета от 26.01.2022 № 51/22

О присуждении Сказкиной Викторией Викторовне, гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Фазовая синхронизация контуров вегетативного контроля кровообращения у новорожденных, пациентов во время кардиохирургических операций и больных COVID-19» по специальности 1.5.2. – Биофизика принята к защите 11 ноября 2021 года (протокол заседания № 39/21) диссертационным советом 24.2.392.06, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России № 362/нк от 19.03.2020 г.

Соискатель, Сказкина Виктория Викторовна, 23.01.1995 года рождения, работает младшим научным сотрудником кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии», ассистентом кафедры инноватики и является аспирантом Института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Диссертация выполнена на кафедре динамического моделирования и биомедицинской инженерии института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». Научный руководитель – доктор физико-математических наук, доцент Караваев Анатолий Сергеевич, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты:

1. Мизева Ирина Андреевна, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник «Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь),
2. Максименко Владимир Александрович, доктор физико-математических наук, профессор лаборатории нейронауки и когнитивных технологий Автономной некоммерческой организации высшего образования «Университет Иннополис» (г. Иннополис)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский

государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ) (г. Нижний Новгород) в своем положительном отзыве, подписанном Осиповым Григорием Владимировичем, доктором физико-математических наук, профессором, заведующим кафедрой теории управления и динамики систем, указала, что диссертация Сказкиной Виктории Викторовны удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Сказкина Виктория Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Соискатель имеет 19 работ по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, установленных Министерством образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Наиболее значимые публикации автора представлены по следующим темам:

1. Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., **Skazkina V.V.**, Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryan A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 2118. Объем – 9 стр.

Автором проведены основные расчеты и осуществлен статистический анализ оценок фазовой синхронизации и направленной связи между элементами вегетативного контроля кровообращения, направленного на выявление структуры связей и объяснение их физической природы. Показано наличие фазовой синхронизации и направленных связей между контурами вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления в условиях кардиохирургического исключения влияния сердечных сокращений на колебания артериального давления для пациентов, находящихся в режиме искусственного кровообращения.

2. **Skazkina V.V.**, Mureeva E.N., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Panina O.S., Gridnev V.I., Galushko T.A., Chernenkov Y.V., Popova Y.V. Development of features of the autonomic circulatory regulation in late premature and full term infants // *4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR)*. – 2020. – P. 224-227. Объем – 4 стр.

Автором изучена синхронизация контуров вегетативной регуляции кровообращения новорожденных. Показано значимое снижение индекса синхронизации в группе здоровых новорожденных относительно группы здоровых взрослых добровольцев. Сделан вывод, что причиной наблюдаемых результатов является функциональная незрелость элементов вегетативного контроля новорожденных.

3. **Skazkina V.V.**, Krasikova N.S., Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Dadaeva V.A., Fedorovich A.A., Kuligin A.V., Drapkina O.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R. Synchronization of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // *Russian Open Medical Journal*. – 2021. – Vol. 10. – P. e0307. Объем – 5 стр.

Автором изучена синхронизация контуров вегетативной регуляции кровообращения пациентов, страдающих COVID-19. Показано значимое снижение индекса синхронизации в группе пациентов относительно группы здоровых добровольцев. Сделан вывод, о том, что причиной снижения синхронизации у пациентов является уменьшение силы связи между

контурами регуляции, вызванное влиянием COVID-19 на активность белка ACE2, влияющего на процессы вегетативной регуляции кровообращения.

4. Karavaev A.S., **Skazkina V.V.**, Borovkova E.I., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Kulminskiy D.D., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Bezruchko B.P. Statistical properties of the phase synchronization index of cardiovascular autonomic control contours // Russian Open Medical Journal. – 2018. – Vol. 7. – no. 4. – P. e0403. Объем – 7 стр.

Автором исследованы статистические свойства последовательности значений используемого численного индекса - суммарного процента фазовой синхронизации и последовательностей длительностей интервалов фазовой синхронизации в выборке здоровых добровольцев. Сделан ряд выводов о характере анализируемых процессов и индекса: последовательность длительностей интервалов синхронизации демонстрирует нерегулярные свойства, характерные для случайных процессов, ее автокорреляционная функция быстро спадает, стремясь к нулю, вероятность наблюдения более длительных интервалов синхронизации ниже, чем более коротких, распределение значений суммарного процента фазовой синхронизации близко к нормальному, позволяя при статистическом анализе результатов исследования синхронизации использовать оценки статистических моментов низкого порядка, показано, что длительность непрерывных участков синхронизации может превышать 150 секунд.

Содержащиеся в диссертации сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах достоверны.

На автореферат поступило 6 положительных отзывов от:

1. Ключкова Виктора Александровича, доктора медицинских наук (специальность 14.01.05), ведущего научного сотрудника Института кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, с замечаниями о неудачном выборе обозначения для оси графика на рисунке 2(а) и отсутствию в автореферате графического представления статистических параметров оценки степени фазовой синхронизации у новорожденных;

2. Постникова Евгения Борисовича, доктора физико-математических наук (специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ), доцента, профессора кафедры физики и нанотехнологий, заведующего отделом теоретической физики Научно-исследовательского центра физики конденсированного состояния Курского государственного университета, г. Курск, с замечанием к выбранному диапазону значений оси абсцисс на рисунке 2(б) и комментариями об уместности дополнения результатов анализа распределения на рисунке 2(в) его аппроксимацией и указания в тексте автореферата критерия выбора оптимальной длительности экспериментальной выборки;

3. Джигоевой Ольги Николаевны, доктора медицинских наук (специальность 14.01.05 – Кардиология), руководителя лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, в.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

4. Чечурина Леонида Сергеевича, доктора технических наук (специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ), профессора кафедры промышленного менеджмента ЛУТ-университета (Лаппеенрантский-Лахтинский технологический университет), г. Лааперанте, Финляндия;

5. Кузнецова Николая Владимировича, доктора физико-математических наук (специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ), Ph.D., профессора, заведующего кафедрой прикладной кибернетики Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург;

6. Донаканяна Сергея Агвановича, доктора медицинских наук (специальность 3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия), руководителя отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослых, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

В отзывах отмечается актуальность темы исследования, новизна полученных результатов и их значимость для науки и практики.

На все высказанные замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается значительным опытом выполнения ими научно-исследовательских работ по тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выполнен анализ статистических свойств оценки фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых;

показано снижение величины суммарного процента синхронизации в связи с развитием иммобилизационного стресса в ходе анализа многочасовых сигналов системы кровообращения и возрастание значения этого индекса к концу записи, обусловленное влиянием процессов высшей нервной деятельности на динамику контуров вегетативной регуляции;

выявлено статистически значимое взаимодействие контуров вегетативного контроля кровообращения у кардиохирургических пациентов в условиях искусственного кровообращения;

установлена закономерность в динамике контуров вегетативной регуляции кровообращения новорожденных, проявляющаяся в снижении степени синхронизации этих контуров по сравнению с группой взрослых испытуемых;

определено, что суммарный процент фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в группе пациентов, страдающих COVID-19, в среднем снижается относительно контрольной группы здоровых добровольцев, причиной чего является изменение активности участвующего в процессах вегетативного контроля кровообращения белка ACE2 при воздействии вирусной инфекции.

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется тем, что результаты, касающиеся биофизических особенностей взаимодействия контуров вегетативного контроля ССС, полученные в ходе анализа их фазовой синхронизации и структуры направленных связей, имеют значение для понимания функционирования и взаимодействия контуров вегетативного контроля кровообращения и развития в перспективе математических моделей кровообращения. Исследования статистических свойств известного метода диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения позволило уточнить параметры метода, повысить его точность и упростить интерпретацию результатов его применения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Развиваемые в работе подходы, были реализованы в виде компьютерных программ, которые используются в фундаментальных и прикладных исследованиях проводимых, в том числе, на базе медицинских научных и клинических центров.

Научные и практические результаты работы в перспективе могут иметь значения для решения задач персонализированной медицинской диагностики и терапии социально значимых заболеваний кровообращения, что подчеркивается предварительными результатами исследования синхронизации у различных категорий пациентов. В диссертации были получены новые знания об особенностях взаимодействия контуров вегетативного контроля ССС у новорожденных и больных COVID-19, которые могут иметь значение для развития методов экспресс-диагностики патологий развития новорожденных и диагностики COVID-19.

Научные и практические результаты работы используются в учебном процессе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», в фундаментальных и прикладных исследованиях на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова Российской академии наук, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследования выполнялись в рамках грантов РФФИ №20-38-90067, РФФИ №14-02-00492, Правительства РФ №075-15-2019-1885, РФФИ №18-74-10064, №14-12-00291, Президента РФ № СП-2261.2021.4, Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере №12745ГУ/2017, совместного проекта DAAD и Министерства образования и науки РФ №17.13465.2019/13.2.

Личный вклад соискателя. В публикациях и документах на РИД, где соискатель указан первым либо вторым автором (17 работ из 19), он выполнял ведущую роль в постановке и решении задач исследования. В остальных работах соискатель принимал непосредственное участие в анализе биологических сигналов, получении экспериментальных сигналов, обсуждении и интерпретации результатов.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие вопросы и критические замечания:

1) о способе полосовой фильтрации экспериментальных данных перед процедурой введения мгновенных фаз;

2) об использовании кроме нуля автокорреляционной функции дополнительных характеристик этой функции при анализе статистических свойств анализируемого процесса;

3) о влиянии медикаментозной терапии и состояния наркоза на результаты анализа связей между контурами системы регуляции кровообращения у пациентов во время кардиохирургической операции;

4) об однородности статистического ансамбля сигналов здоровых лиц в контрольных выборках при решении разных задач диссертационного исследования.

Соискатель ответил на замечания, содержащиеся в отзывах ведущей организации и официальных оппонентов, и задаваемые ему в ходе заседания вопросы и дал необходимые пояснения:

1) Различные способы фильтрации на предварительном этапе анализа были сопоставлены друг с другом и дали близкие результаты, поэтому в работе использовался метод фильтрации, основанный на Фурье-преобразовании;

2) Характер автокорреляционной функции и значение сдвига, соответствующее ее первому нулю указывают на нерегулярный характер последовательности участков синхронного поведения, отметив, что анализ автокорреляционной функции являлся дополнительным по отношению к другим используемым методам анализа;

3) Уточнён статус пациентов кардиохирургического профиля во время регистрации сигналов и пояснено значение полученных результатов для анализа природы связи между контурами вегетативной регуляции кровообращения, отмечено, что даже в состоянии анестезии в режиме искусственного кровообращения была диагностирована значимая связь между исследуемыми контурами, что позволило сделать вывод о наличии связи между контурами вегетативной регуляции кровообращения не только через колебания артериального давления, но и через структуры вегетативной нервной системы;

4) Уточнены свойства контрольных выборок здоровых добровольцев, отмечена их однородность с точки зрения анализируемого индекса, пояснено, что различия в значениях оценок суммарного процента фазовой синхронизации связаны с выбором при анализе одной из выборок другого вектора параметров метода анализа, что было направлено на повышение специфичности результатов анализа.

На заседании 26.01.2022 г. диссертационный совет принял решение: за оценку степени синхронизации и выявлении структуры связей контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления у здоровых добровольцев и различных

категорий пациентов, присудить Сказкиной Виктории Викторовне ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, включая 4 дистанционных участников, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.2. – Биофизика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали:

за – 16, против – 0, воздержались – 0.

Заместитель председателя диссертационного совета
д.ф-м.н., старший научный сотрудник

Дербов Владимир Леонардович

Ученый секретарь диссертационного совета
д.ф-м.н., доцент

Генина Элина Алексеевна



26.01.2022