

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУ-
ДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО», ПО ДИССЕРТА-
ЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета от 12.10.2022 № 69/22

О присуждении Мизевой Ирине Андреевне, гражданину РФ, ученой степени док-
тора физико-математических наук.

Диссертация «Пространственно-временной анализ колебаний кровотока в микро-
циркуляторном русле человека по данным оптических и термометрических измерений» по
специальности 1.5.2. – Биофизика принята к защите 26 января 2022 года (протокол заседа-
ния 48/22) диссертационным советом 24.2.392.06, созданным на базе ФГБОУ ВО «Сара-
товский 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.

Соискатель Мизева Ирина Андреевна, 07.08.1980 года рождения, диссертацию на
соискание кандидата физико-математических наук «МГД турбулентность в межзвездной
среде: модели и анализ карт поляризованного радиоизлучения» защитила в 2008 году в
диссертационном совете Д 004.012.01, созданном на базе Института механики сплошных
сред УрО РАН по адресу 614013, г.Пермь, ул. Академика Королева 1.

Соискатель работает старшим научным сотрудником лаборатории физической гид-
родинамики в Институте механики сплошных сред УрО РАН – филиале Федерального го-
сударственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследователь-
ского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории физической гидродинамики в Институте
механики сплошных сред УрО РАН – филиале Федерального государственного бюджет-
ного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Камшилин Алексей Александрович, д.ф.-м.н., главный научный сотрудник Инсти-
тута автоматики и проблем управления Дальневосточного отделения РАН,
г.Владивосток;
2. Киселев Антон Робертович, д.м.н., доцент, руководитель центра координации фун-
даментальной научной деятельности, ФГБУ "Национальный медицинский иссле-
довательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России), г.Москва;
3. Постников Евгений Борисович, д.ф.-м.н., профессор кафедры физики и нанотехно-
логий, заведующий отделом теоретической физики научно-исследовательского
центра физики конденсированного состояния, Курский государственный универси-
тет, г.Курск

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Саратовский филиал Института радиотехники и электроники
им. В.А.Котельникова Российской академии наук в своем положительном отзыве, подпи-
санном Пономаренко Владимиром Ивановичем, доктором физико-математических наук,
ведущим научным сотрудником Саратовского филиала института радиотехники и элект-
роники им. В.А.Котельникова РАН, указала, что диссертация Мизевой Ирины Андреев-
ны удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а её

автор, Мизева Ирина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Соискатель имеет 25 работ по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, установленных Министерством образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и две главы в коллективных монографиях. Наиболее значимые публикации автора, сгруппированные по темам:

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 (15 стр.),
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 (8 стр.).
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 (2 стр.).

Автором исследуется взаимосвязь спектральных характеристик сигналов, характеризующих микроциркуляцию крови в коже человека, полученных методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной спекл-контрастной визуализации. Показано, что спектральные энергии колебаний микрокровотока в диапазоне частот 0.01–2 Гц, регистрируемые обоими методами, близки и обусловлены одними и теми же механизмами регуляции сосудистого тонуса. При решении этой задачи показано, что для построения временной эволюции перфузии, измеренной методом лазерной спекл-контрастной визуализации, первостепенное значение имеет выбор оптимальной области для усреднения.

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 (8 стр.).

Исследуется взаимосвязь variability сердечного ритма и периферического кровотока, измеренного методами лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии при спонтанном и контролируемом дыхании. Показано, что сигналы, полученные в различных отделах сердечно-сосудистой системы, коррелируют с дыханием, кроме того, существует высокая корреляция сигналов между собой при контролируемом дыхании с частотой 0.04 и 0.1 Гц. Выявленные различия обусловлены, в первую очередь, физиологическими особенностями формирования сигналов фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии, в частности, влиянием симпатической нервной системы на тонус мелких сосудов.

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 (9 стр.).

Исследуется влияние локальной компрессии тканей на спектральные свойства регистрируемого методом лазерной доплеровской флоуметрии кожного кровотока. Показано, что локальная компрессия тканей существенно влияет на измеряемые характеристики микрокровотока. При незначительном приложенном давлении возрастает измеряемый кровоток, при дальнейшем нагружении перфузия снижается, и после снятия нагрузки возникает вазодилататорный ответ. Обнаруженное статистически значимое изменение энергии колебаний, связанных с активностью эндотелия, может служить для построения методики локальной оценки дисфункции эндотелия на основе теста с локальной компрессией.

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 (8 стр.).

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 // Proc. SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI, 106854C. – V. 10685. – SPIE, 2018. – P. 682–686 (5 стр.)

8. **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 (4 стр.).

Автором исследуется динамика кожного кровотока при проведении температурных тестов при развитии таких патологий, как ревматические заболевания и сахарный диабет первого и второго типов. Показано, что изменения средних показателей перфузии в ответ на тепловые тесты значительно различаются в контрольных группах и группах с перечисленными выше патологиями. Спектральный состав сигнала лазерной доплеровской флоуметрии в покое у добровольцев с различными патологиями принципиально разный. Показано, что адаптивный подбор частотных диапазонов, основанный на анализе полного спектра вариаций спектральной плотности энергии колебаний кожного кровотока, при проведении тепловых тестов позволяет детально изучать механизмы регуляции сосудистого тонуса.

9. 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 (7 стр.).

10. 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 (7 стр.).

11. 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 (7 стр.).

12. **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. (4 стр.)

13. 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 (4 стр.).

Экспериментально и теоретически изучена связь колебаний кожного кровотока и температуры поверхности кожи с частотами в диапазоне 0.01-0.1 Гц. Колебания температуры затухают в объеме ткани, находящейся между источником колебаний (микрососудами) и точкой наблюдения (поверхность кожи), затухание тем сильнее, чем выше частота колебаний. Используя полученные экспериментальные зависимости, выполнена реконструкция низкочастотных пульсаций кожной температуры по данным периферического кровотока и обратная операция. На основе расчета трехмерной модели кисти руки человека исследованы процессы сигнала кожной температуры, доказано, что пористость, представляющая собой объемное соотношение сосудов микроциркуляторного русла к объему ткани, оказывает значительное влияние на температуру кожи.

14. Мизева И., Ветрова Д. Поведение пульсаций кожного кровотока при локальном нагреве поверхности кожи // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т.18 – №4 – стр. 513-521 (9 стр.).

15. 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 (8 стр.).

16. 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 (17 стр.).

Автором изучается вазодилататорный ответ системы микроциркуляции крови на локальный тепловой тест. Установлено достоверное увеличение амплитуд пульсаций кожного кровотока во всем интересующем диапазоне частот. Показано, что при длительном нагреве колебания кровотока с частотой порядка 1 Гц (близкой к частоте сердечных сокращений) остаются когерентными в двух точках, одна из которых расположена под нагревателем, а вторая на расстоянии 3 см от границы нагревателя. В то же время на частоте порядка 0.1 Гц показатель фазовой когерентности значительно уменьшается.

17. 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. (6 стр.)

18. Мизева 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 (12 стр.).

Автором исследуются особенности пульсовой волны при хронической артериальной недостаточности. На основе полученных результатов предложен метод скрининговой диагностики хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

19. 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. (10 стр.)

20. 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 (7 стр.).

Автором исследуется связь колебаний периферического кровотока, зарегистрированных методами лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии. Установлена высокая корреляция колебаний с частотой 0.01-2 Гц, что является обоснованием для анализа колебаний кожного кровотока при исследовании физиологических механизмов регуляции сосудистого тонуса.

21. 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 (11 стр.).

22. 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 (8 стр.).

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.

23. 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 (9 стр.).

24. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т.11 – №1. – стр. 30–34 (5 стр.).

Автором исследуется динамика колебания кожной температуры при прессорном холодовом тесте в группе контроля, у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе. Модифицирован способ расчета вазомоторных индексов, который продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях на примере функции эндотелия у вышеперечисленных групп пациентов.

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 (8 стр.).

Автором предложен алгоритм расчета вейвлет-корреляций двумерных полей, содержащих анизотропные структуры, возможности метода анализа взаимосвязи сигналов сложной природы продемонстрированы на богатом разнообразии синтетических данных.

26. Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Смирнова Е.Н. Диагностика функционального состояния системы микроциркуляции на основе термометрии высокого разрешения // Этюды о механике, под ред. В.П.Матвеевко, Екатеринбург, РИО УрО РАН, 2017

27. He Y., Shao H., Tang Y., Mizeva I., Zhang H. Finger model for blood flow and temperature // Computational Biomechanics of the Musculoskeletal System, CRC Press, Eds Zhang M., Fan Y, 2014 (25 стр.)

Главы в коллективных монографиях являются обзорными и суммируют результаты по исследованиям возможностей термометрии высокого разрешения для диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови человека и математическому моделированию кровотока в кисти руки человека.

Содержащиеся в диссертации сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах достоверны

На диссертацию поступило 8 отзывов от

1. Владимирского Владимира Евгеньевича, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. Е.А.Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

2. Соколова Дмитрия Дмитриевича, доктора физико-математических наук, профессора физического факультета МГУ.

3. Вайнера Бориса Григорьевича, доктора физико-математических наук, доцента, ведущего научного сотрудника Института физики полупроводников им А.В.Ржанова СО РАН, профессора СУНЦ Новосибирского государственного университета.

4. Мареева Глеба Олеговича, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения России.

5. Подмастерьева Константина Валентиновича, доктора технических наук, профессора, директора института приборостроения, автоматизации и информационных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева».

6. Белослудцева Константина Николаевича, доктора биологических наук, доцента, проректора по инновационной деятельности и цифровой трансформации ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет».

7. Козлова Виктора Геннадьевича, доктора физико-математических наук, профессора, заведующего кафедрой физики и технологии Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета, заведующего лабораторией «Вибрационной гидромеханики» Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета.

8. Зайцева Владимира Юрьевича, доктора физико-математических наук, члена-корреспондента Российской академии наук, заведующего лабораторией волновых методов исследования структурно-неоднородных сред Института прикладной физики РАН, Нижний Новгород.

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

В отзывах на диссертацию и автореферат содержатся следующие замечания:

Замечания из отзыва ведущей организации:

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.

Замечания из отзыва официального оппонента Камшилина Алексея Александровича

1. В тексте имеется достаточно большое количество опечаток (43) и грамматических ошибок синтаксического толка (184).

2. В ряде случаев (например, в Табл.2.3,2.5 и 4.1) при обсуждении корреляционных коэффициентов не приведены значения статистической значимости.

Замечания из отзыва официального оппонента Постникова Евгения Борисовича

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 σ 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 33 ± 5 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.

Замечания из отзыва официального оппонента Киселева Антона Робертовича

В главах диссертации автор 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.

Вопросы и замечания из отзывов на автореферат

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат Белослудцева Константина Николаевича

1. Постановка задачи 1 «Изучить имеющийся к настоящему времени материал по исследованию колебаний в системе микроциркуляции в норме и при патологии» хотя и возможна, но для экспериментальных работ не является необходимой.

2. В автореферате не указан возраст исследуемых пациентов. Данный параметр важен, поскольку с возрастом микроциркуляция в значительной степени изменяется.

3. Хотелось бы увидеть раздел заключение в автореферате.

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат Подмастерьева Константина Валентиновича

1. На странице 4 автореферата при описании диапазонов колебаний микрокровотока обнаружено несовпадение границ указываемых диапазонов. При разделении общего диапазона частот, приводимого автором (0,01-0,15 Гц) на поддиапазоны нижняя граница самого низкочастотного диапазона (0,0095) оказывается меньше приведенной ранее, а верхняя граница самого высокочастотного диапазона (0,14 Гц) оказывается меньше указанной ранее границы полосы частот. Данное несоответствие не объяснено в тексте автореферата.

2. Говоря о разработанном в пятой главе настоящей диссертации методе, автор заявляет, что «метод имеет более высокую чувствительность, нежели традиционный лодыжечно-плечевой индекс», приводя результаты сравнения контрольной группы и групп с атеросклерозом и хронической артериальной недостаточностью. В дальнейшем по тексту не указано, каким статистическим методом было проведено данное сравнение. Также стоит отметить, что в таблице 1, на которую ссылается автор в этом утверждении, приведены лишь полученные значения параметров исследуемых добровольцев и значения вероятной вероятности, полученные при их сравнении, сам же параметр чувствительности для данного метода не рассчитан. В таблице 1 присутствует опечатка в индексах вероятных вероятностей.

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат Вайнера Бориса Григорьевича

В п.6 на стр.8 делается ссылка на «новый метод определения времени распространения пульсовой волны», однако, не дается никаких пояснений насчет области (трафика) распространения волны и, соответственно, насчет того, о времени распространения между какими точками организма идет речь. Аналогично на стр.9 в последнем абзаце сказано, что «обнаружен двухфазный отклик скорости распространения пульсовой волны на глубокий вдох». И здесь тоже непонятен участок артериального дерева, на котором распространяется волна.

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат Зайцева Владимира Юрьевича

В качестве небольшого замечания можно отметить, что, по-видимому, в формуле (2) имеется опечатка в записи формы вейвлета Морле, а также есть опечатка в ссылке [31] на стр.29, что, конечно, не снижает общего хорошего впечатления о работе.

На 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:

разработан новый подход к анализу сигналов биофизической природы, позволивший обнаружить ряд новых факторов влияющих на параметры колебаний кровотока в микроциркуляторном русле человека.

предложены оригинальные подходы и методы исследований, позволяющие изучать факторы, влияющие на колебания тонуса микрососудов и проводить диагностику ряда заболеваний на ранних стадиях.

доказано

- немонотонная связь средней и колебательной компонент сигнала ЛДФ, вызванная физиологическими особенностями МЦР;
- 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;
- наличие характерного двухфазного ответа изменения скорости пульсовой волны на задержку дыхания;
- специфическая реакция сдвига распространения волн объема и скорости пульсовой волны на глубокий вдох;
- равноценное использование методов лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии и лазерной спекл-контрастной визуализации для анализа колебаний кожного кровотока при исследованиях физиологических механизмов регуляции сосудистого тонуса.
- возможность восстановления низкочастотных колебаний динамики кровотока в микрососудах по температурным измерениям.

введен способ расчета вазомоторных индексов, **доказана** его эффективность в клинических исследованиях.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработанные и развитые методы анализа сигналов, имеют фундаментальное значение для исследования различных биомедицинских систем. Значимые теоретические результаты, расширяющие фундаментальные представления о функционировании исследуемых биофизических систем, получены также при интерпретации полученных результатов. Наиболее значимым теоретическим результатом, полученным в ходе выполнения работ в рамках диссертации, является разработка методов регистрации, анализа и интерпретации сигналов, описывающих колебательные процессы в микроциркуляторном русле человека вместе с разработанными протоколами нагрузочных проб.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены новые подходы оценки функции системы микроциркуляции крови человека, в том числе при развитии таких патологий как сахарный диабет, ревматические заболевания, хроническая артериальная недостаточность; создана обширная база экспериментальных данных для верификации теоретических моделей; представлены методические рекомендации по планированию исследований в области микроциркуляции крови, построению физиологических протоколов и раскрыты перспективы дальнейшей разработки темы исследований.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность представляемых результатов обеспечена тщательной разработкой методик проведения эксперимента, применением современных экспериментальных методов измерений и сравнением, там, где это возможно, полученных результатов с результатами имеющихся теорети-

ческих и экспериментальных исследований. **Установлено** качественное и количественное согласие полученных данных с известными результатами теоретических и экспериментальных исследований в пересекающихся областях.

Личный вклад соискателя состоит в постановке задач, планировании экспериментов и интерпретации результатов и участие в создании экспериментальных установок и проведении исследований. В публикациях, где соискатель указан первым автором (13 из 27), он выполнял ведущую роль в постановке задач и их решении. В остальных работах автор принимал непосредственное участие в постановке задач, в моделировании, экспериментальных работах, обсуждении и интерпретации результатов.

В ходе защиты диссертации были заданы следующие вопросы:

1. Каков физический смысл параметра пористости при моделировании микроциркуляторного русла?
2. Насколько достоверными и универсальными являются результаты, полученные при решении уравнения теплопроводности, и были ли они измерены в данной работе?
3. В работе много исследований было проведено лазерным доплеровским флоуметром, поясните чувствует ли он направленные смещения рассеивающих частиц (эритроцитов)?
4. Применен ли созданный единый подход пространственно-временного анализа к сигналам фотоплетизмографии при исследовании пациентов с хронической артериальной недостаточностью?

Соискатель Мизева И.А. ответила на задаваемые вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Параметр пористости отвечает за диаметр артериол и за количество открытых капилляров. В модели заложено изменение пористости по периодическому закону. При изучении этой модели стоял вопрос о том, какова природа выхода тепловых колебаний на поверхность кожи.
2. В работе приведены качественные решения одномерного уравнения теплопроводности, на основе которых сделан вывод о том, что пульсирующий кровоток вызывает колебания температуры в объеме крови. Эти колебания достигают поверхности кожи, амплитуда пульсаций и сдвиг фаз волны температуры относительно колебаний перфузии связан с частотой колебаний перфузии, что качественно подтверждает полученные в эксперименте результаты. Вторая модель, описанная в диссертации, включает в себя уже полный трехмерный расчет, в котором микрососудистое русло моделируется при помощи пористой среды. Модель включает в себя изменения теплопроводности кожи за счет кровенаполнения и конвективный перенос тепла. Такой подход позволяет провести демонстрацию и дать объяснение ряду фактов, наблюдаемых в эксперименте.
3. Лазерный доплеровский флоуметр дает сигнал, качественно характеризующий перфузию ткани кровью. Одна из проблем измерений лазерным доплеровским флоуметром – невозможность представить сигнал в системных единицах объемного кровотока. Предположение о том, что сигнал лазерного доплеровского флоуметра пропорционален объемному кровотоку, строится на большом количестве работ по численному моделированию и исследованиях на лабораторных фантомах.
4. Результаты исследования с применением анализа спектрального состава фотоплетизмограм в клиническом исследовании, включающим в себя пациентов с хронической артериальной недостаточностью, не были вынесены в доклад, но они описаны в диссертации.

