

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.212.243.05 НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 3.04.17 года, протокол №199

О присуждении Негановой Анастасии Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Моделирование механизмов формирования пространственно-временных паттернов вазореактивности» по специальности 03.01.02 - «Биофизика» принята к защите 29.12.2016, протокол № 195 от 29.12.2016, диссертационным советом Д.212.243.05 на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д.83. Срок полномочий совета Д.212.243.05 приказом Рособнадзора от 11.09.2009 г. № 1925-1840 продлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59. Приказом №105/нк от 11 апреля 2012 года совет признан соответствующим «Положению о совете по защите диссертаций на соискания ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утвержденному приказом Минобрнауки РФ от 12 декабря 2011 года № 2817. Приказами Минобрнауки № 350/нк от

29.07.2013 г., № 393/нк от 05.04.2016 г. и 1252/нк от 14.10.2016 г. в состав совета внесены изменения.

Соискатель Неганова Анастасия Юрьевна, 1990 года рождения, в 2012 году соискатель окончил ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». В 2016 году соискатель освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Диссертация выполнена на кафедре оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель - д.ф.-м.н., профессор, Постнов Дмитрий Энгелевич, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», кафедра оптики и биофотоники физического факультета, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Постников Евгений Борисович, доктор физико-математических наук, ФГБОУ ВО «Курский государственный университет» (г. Курск), профессор кафедры физики и нанотехнологий,
2. Лаврова Анастасия Игоревна, кандидат биологических наук, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург), научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация *ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.»*, г. Саратов, в своем положительном заключении, утвержденном проректором по научной работе Саратовского государственного технического университета имени Гагарина Ю.А., доктором химических наук, профессором Остроумовым Игорем Геннадиевичем, указала, что в работе получены новые результаты в области применения математических и экспериментальных методов к исследованию динамических паттернов вазореактивности в цельной микрососудистой сети, имеющие как теоретическую, так и практическую значимость. Даны рекомендации по научному и методическому использованию результатов диссертации. Сделано заключение о том, что диссертационная работа Негановой Анастасии Юрьевны вносит существенный вклад в развитие методологии и приложений биофизики и удовлетворяет требованиям пп. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Неганова Анастасия Юрьевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 - биофизика.

Соискатель имеет 10 **опубликованных работ** по теме диссертации, включая 6 статей в рецензируемых российских и зарубежных научных журналах и 4 результата интеллектуальной деятельности (Программы ЭВМ). Наиболее значимые работы:

1. Neganova A.Y., Postnov D.D., Jacobsen J.C.B., Sosnovtseva O., Laser speckle analysis of retinal vascular dynamics // Biomedical Optics Express, 2016, 7(4), 1375-1384 (исследованы паттерны вазореактивности сосудистой сети сетчатки крысы).
2. Postnov D.E., Neganova A.Y., Sosnovtseva O.V., Holstein-Rathlou N.H., Brings Jacobsen J.C., Conducted vasoreactivity: The dynamical point of view // Bulletin of Mathematical Biology, 2015, 77(1), 230-249 (сформулирована гипотеза о бистабильном механизме передачи гиперполяризующего импульса по

эндотелиальному слою сосудистой стенки, которая адекватно объясняет пространственно-временные паттерны динамики, наблюдаемые при распространяющейся вазодилатации).

3. Postnov D.E., Neganova A.Y., Postnov D.D., Brazhe A.R., Monitoring of rhythms in laser speckle data // Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2014, 7(3), 14500151 - 145001510 (детально охарактеризовано применение графического процессора для пост-обработки LSI данных с целью детектирования и анализа ритмов).

4. Postnov D.E., Neganova A.Y., Brings Jacobsen J.C., Holstein-Rathlou N.H., Sosnovtseva O., From excitability to oscillations: A case study in vasomotion // European Physical Journal Special Topics (Eur. Phys. J. Special Topics) "Nonlinear Dynamics of Deterministic and Stochastic Systems: Unraveling complexity", 2013, 222, 2667–2676 (разработана функциональная модель клетки гладкой мускулатуры, исследованы режимы синхронизации кальциевых волн).

5. Неганова А.Ю., Постнов Д.Э., Математическое моделирование эндотелий-зависимой релаксации клетки гладкой мускулатуры // Известия Саратовского Университета «Серия Физика», 2012, 12(1) 37-42 (исследованы характеристики локальных механизмов регуляции сократительной активности клетки гладкой мускулатуры).

6. Neganova A.Y., Stiukhina E.S., Postnov D.E., Mathematical model of depolarization mechanism of conducted vasoreactivity // Proc. SPIE 9448, Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics, 2015, 94481J (разработана модель клетки эндотелия, с помощью которой исследовано явление регенеративного передачи импульса)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим: Постников Евгений Борисович является известным в РФ и за рубежом специалистом в области анализа сложных сигналов и разработки моделей сложных биосистем, подготовил двух кандидатов наук по родственной специальности

(математическое моделирование). Лаврова Анастасия Игоревна имеет многолетний опыт научной работы в зарубежном вузе (Гумбольдский университет, Германия), является специалистом в области разработки и исследования динамики многомерных и многопараметрических моделей биофизики. Ведущая организация ведет интенсивную научно-исследовательскую деятельность и имеет в своем составе специалистов по биофизике, что подтверждается списком избранных публикаций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработан** ряд новых математических моделей физиологических структурных единиц, формирующих сосудистое русло - клеток гладкой мускулатуры и клеток эндотелия, а также модель микроциркуляторной сети с учетом градиента миогенного ответа.
- **предложена** гипотеза, согласно которой бездекрементное распространение волны расслабления вдоль сосудистого русла может быть связано с бистабильным режимом электрической активности клеток эндотелия сосуда.
- **доказано**, что условие бистабильного режима электрической активности клеток эндотелия является необходимым, но не достаточным для предложенного механизма бездекрементной передачи гиперполяризующего импульса вдоль сосудистого русла.
- **введены** термины “цельно-клеточные осцилляции” и “частично цельно-клеточные осцилляции” отражающие режимы, при котором колебания внутриклеточный концентрации кальция синхронизированы как по всему объему клетки, так и в части объема клетки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **получен** методами математического моделирования ряд новых результатов в области исследования таких пространственно-временных паттернов

вазореактивности как вазомоция, распространяющаяся вазодилатация и миогенный ответ.

- **показано** впервые, что рост проводимости цГМФ- и кальций-зависимых хлорных каналов ведет к смене режимов пространственной синхронизации колебаний внутриклеточного кальция.
- **исследовано** влияние шума, а также градиента концентрации цГМФ на режимы пространственной синхронизации колебаний кальция. Вычислительные эксперименты подтвердили, что распространение импульса расслабления может осуществляться как по деполяризационному, так и по гиперполяризационному механизмам.
- **показано**, что градиент миогенного ответа, а также ассиметричная структура сосудистого дерева играют существенную роль в подавлении флуктуаций потока и диаметра на уровне резистивных артерий.
- **применены** методы нелинейной динамики для функционального моделирования динамики живых систем, что вносит существенный вклад в дальнейшее развитие моделей данного класса.
- **проведен** мультипараметрический анализ реакций индивидуальных сосудов, на различные стимулы, а также проанализированы частотные характеристики ритмов кровотока сетчатки крысы, в результате чего были выявлены следующие закономерности: реакция сосудов внутри групп “родительский-дочерние сосуды” на приложение системных стимулов может отличаться как по силе, так и по характеру; вазомоторная активность в сосудах сетчатки анестезированной крысы *in vivo* детектируется на частотах 0.17 Гц и 0.45 Гц, что, близко к частотам вазомоции и волн Майера.

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

– **разработана** методика по неинвазивному исследованию кровотока в сетчатке крысы *in vivo*, которая может применяться как для оценки динамических реакций индивидуальных сосудов сети сетчатки в ответ на различные стимулы, так и для извлечения информации о частотных характеристиках кровотока в сети.

– **разработаны** и прошли государственную регистрацию 4 программных продукта (1. Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э. “Количественное математическое моделирование электрофизиологии клеточной мембраны и динамики клетки эндотелия кровеносных сосудов "EndoSilva10-20"”. Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617712 от 22.08.2013; 2. Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э. “Количественное моделирование динамики кровотока и режимов взаимодействия в системе из двух связанных нефронов почки млекопитающего "CoupledNephrons"”. Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617714 от 22.08.2013; 3. Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э. “Количественное моделирование электрической активности и кальциевой динамики клетки гладкой мускулатуры кровеносного сосуда "SMCell27"”. Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617715 от 22.08.2013; 4. Постнов Д.Д., Постнов Д.Э., Неганова А.Ю., “Количественное моделирование основных свойств генерации потенциалов действия в нейронах "Neuron-60"”. Программа для ЭВМ, свидетельство 2013617717 от 22.08.2013), готовых к применению в научных и образовательных целях, нацеленных на исследование динамики многомерных моделей живых систем.

– **создан** методический подход для мультипараметрического анализа спекл-данных, а также оценки частотных компонент регистрируемого массива спекл данных, который в дальнейшем может быть применен для разработки устройств мобильной и неинвазивной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– **идея работы базируется** на анализе доступных, опубликованных в международной научной печати результатов физиологических экспериментов,

известных научных фактов и наблюдений, а также результатов количественного моделирования клеточных структур и сосудистых сетей.

В диссертационной работе **использованы** и расширены как существующие математические модели, например модели механики сосудистой стенки или динамики цГМФ, так и новые, предложенные автором, основанные на общих концепциях и фундаментальных законах.

— **установлено** качественное и количественное совпадение результатов, приведенных в работе, с результатами физиологических экспериментов.

Личный вклад соискателя состоит в личном участии в исследованиях на каждом этапе: в постановке задач, которые направлены на достижение поставленной цели, планировании построения теоретических и математических моделей, проведения экспериментальных исследований и вычислительных экспериментов, в проведении всех экспериментальных исследований, последующей обработке полученных данных, анализе и обсуждении полученных результатов, в написании научных статей и апробации результатов исследований на конференциях и симпозиумах.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования.

Диссертационный совет пришел к выводу, о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.п.9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, № 842 и принял решение присудить Негановой А.Ю ученую степень кандидата физико-математических наук (по специальности 03.01.02 - Биофизика).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.02.01 - «Биофизика»,

участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета,
проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета,

д.ф.-м.н., профессор

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.ф.-м.н., доцент



Тучин Валерий Викторович

Симоненко Георгий Валентинович