

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

по научной деятельности

ФГБОУ ВО «МГТУ «СТАНКИН»

Д.Ю. Колодяжный



февраля 2024 года

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технологический университет «СТАНКИН» о диссертационной работе Гриневича Андрея Анатольевича «Динамическая регуляция биофизических процессов на различных структурных уровнях: от низкочастотной модуляции к анализу движения кинков», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика

#### Актуальность избранной темы

Выявление механизмов функционирования и регулирования функциональной активности биологических систем представляет одну из самых сложных проблем современной биологии, которая до сих пор не решена. Крайне важным, в связи с этим, является понимание динамики биофизических процессов, определяющей динамическую регуляцию функционирования биологических систем на разных уровнях сложности их строения. Такая регуляция определяется не только структурными особенностями биологической системы, но и специфичной для рассматриваемого структурно-функционального масштаба динамикой структурных компонент. Для исследования динамических свойств различных биологических систем в диссертации использованы методы математического моделирования. Следует отметить, что математические методы играют все более важную роль в решении ключевых вопросов и парадигм в отношении различных биологических систем, особенно в свете прогнозирования последствий системных воздействий и для их контроля. Примером может служить сердечно-сосудистая система, в которой нарушения на субклеточном и клеточном уровнях (каналопатии, ангиопатии, нейропатии) могут приводить к системным осложнениям, связанным с развитием аритмий и артериальной гипертензии. В связи с чем актуальным остается разработка новых крупнозернистых мезоскопических или гибридных моделей в аспекте выявления особенностей динамической регуляции биофизических процессов, протекающих в биологических системах на разных структурно-функциональных уровнях и определяющих их функциональное поведение. Все это и определяет важность и актуальность диссертационного исследования Гриневича Андрея Анатольевича.

## Общая характеристика диссертационной работы

Текст диссертации построен по стандартной схеме: Введение, Обзор литературы, Результаты и обсуждения, Заключение, Выводы, Список сокращений, Список литературы и Список публикаций автора. Диссертация изложена на 330 страницах машинописного текста, иллюстрирована 76 рисунками и 21 таблицей.

В главе «Введение» автор дает детальное обоснование темы диссертации, актуальности исследований, научную новизну исследований, степень разработанности темы, излагает цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, методологию и методы, а также теоретическую и практическую значимости, выражающиеся в новых возможностях разработанных математических моделей для расширения понимания и уточнения механизмов динамической регуляции сердечного ритма и капиллярного кровотока при низкочастотном и шумовом воздействии, активации и функционирования NADPH-оксидазы в гранулоцитах крови при гипергликемии и развитии сахарного диабета, проводимости ионных каналов в биологических мембранах при разных электрических стимулах и экспрессии генов в ДНК. Согласно поставленным задачам, диссертант, формулирует положения, выносимые на защиту, которые описывают основные достижения диссертанта. В завершении этой главы, автор обосновывает достоверность полученных результатов, личный вклад в получение результатов, а также приводит информацию о количестве публикаций и конференций, где были опубликованы и апробированы результаты диссертационных исследований. В целом, по этой главе можно сказать, что в ней в полной мере представлена вся необходимая, согласно рекомендациям ГОСТа, информация, которая в сжатой форме позволяет получить представление о диссертационном исследовании.

Глава «Обзор литературы» состоит из 6 разделов, первый из которых посвящен описанию как общих представлений о регулировании в биологических системах, так и концепции динамической регуляции как узко специфической регуляции второго порядка, которая играет ключевую роль в адаптивных способностях живых систем и формировании их организационной сложности. В остальных разделах автор описывает основные структурно-функциональные особенности биологических систем, исследуемые в диссертации. К ним относятся: сердечно-сосудистая система, клетки врожденного иммунитета, ионный канал и молекула ДНК. Здесь диссертант анализирует литературу, касающуюся не только структурно-функциональных свойств рассматриваемых систем, но и подходов к математическому моделированию их функционального поведения. В целом, обзор литературы составляет приблизительно 30% объема диссертации, написан хорошим научным языком, а также проиллюстрирован 13-ю рисунками, что облегчает восприятие информации.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из 4-х разделов, соответствующих основным задачам диссертационного исследования. В первом разделе исследуются

биофизические процессы на организменном уровне в сердечно-сосудистой системе человека. Здесь диссертант изучил феномен респираторной синусовой аритмии в нестационарных условиях (контролируемое дыхание) с помощью математической модели PNEUMA, которую он модифицировал для проверки гипотезы о зависимости вегетативного контроля синусового узла от частоты дыхания. В результате проведения компьютерных экспериментов гипотеза была подтверждена, и соответствующая зависимость была получена как обратная степенная зависимость симпатических и парасимпатических сигналов от амплитуды респираторного водителя ритма, которая представляет новый механизм динамической регуляции сердечного ритма. В этом разделе с помощью разработанной автором гидродинамической модели сердечно-сосудистой системы исследовался еще один важный компонент – микроциркуляторное звено. Был показан новый принципиальный механизм формирования низкочастотных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, характеризующий динамическую связь между колебаниями микроциркуляторного кровотока и функционированием сердца. Во втором разделе автор рассмотрел нейтрофилы, являющиеся одним из многочисленных представителей лейкоцитов, и их ключевой мембранный комплекс – NADPH-оксидазу, как ключевых участников системных патологических нарушений в периферической микрогемодинамике при сахарном диабете 2-го типа. На этом молекулярно-клеточном уровне регуляции биофизических процессов диссертантом была предложена математическая модель 4-х стадийного фагоцитарного ответа гранулоцитов на микробную провокацию, которая позволила обнаружить нарушения в механизмах динамической регуляции ответа нейтрофилов на провоцирующий стимул в крови больных сахарным диабетом. В третьем разделе исследуется воротный механизм одиночного ионного канала, как важного регулятора внутри- и межклеточных сигнальных процессов. На базе построенной автором математической модели показано, что гидрофобность поры играет определяющую роль в формировании экспериментально наблюдаемой колоколообразной зависимости параметров немарковской кинетики ионного тока через канал от электрического трансмембранного потенциала. В последнем разделе этой главы диссертант исследует динамические свойства молекулы ДНК, определяющей базовую регуляцию метаболических процессов в организме. Для этого автор разрабатывает модель неоднородной ДНК и показывает зависимость динамики открытых состояний от функционально значимых участков последовательности и внешнего торсионного момента, что может играть решающую роль в динамической регуляции экспрессии генов в процессе транскрипции. В целом, хотелось бы отметить, что диссертант сумел найти четкие логические связи между сильно различающимися задачами и, тем самым, объединить их в единую стройную систему в рамках концепции динамической регуляции.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации соответствует установленным требованиям и полностью отражает результаты диссертационных исследований.

### **Новизна полученных результатов и выводов**

Все представленные автором результаты получены впервые. Наиболее значимые из них:

1. Используя методы математического моделирования, предложен новый механизм респираторной синусовой аритмии в условиях контролируемого дыхания, который характеризуется обратной степенной зависимостью симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма от респираторного водителя ритма.
2. Разработана гидродинамическая модель сердечно-сосудистой системы человека и показан вклад активности сердца в низкочастотную регуляцию кровотока в периферическом микроциркуляторном русле при низкоинтенсивных случайных возмущениях тонуса стенок желудочков.
3. Построена математическая модель ответа гранулоцитов на микробную провокацию и показано, что гипергликемия повышала способность гранулоцитов к фагоцитозу, снижала синхронизацию сборки комплекса NADPH -оксидазы и повышала его стабильность у больных сахарным диабетом 2-го типа.
4. Построена математическая модель воротного механизма ионного канала и показано, что гидрофобность поры играет определяющую роль в формировании экспериментально наблюдаемой колоколообразной зависимости параметров немарковской кинетики ионного тока через канал от электрического трансмембранного потенциала.
5. Построена математическая модель ДНК, учитывающая неоднородную структуру молекулы и показана зависимость динамики открытых состояний от функционально значимых участков в ДНК и внешнего торсионного момента, определяющая динамическую регуляцию экспрессии генов в процессе транскрипции.

### **Научно-практическое значение исследования**

Разработанные автором математические модели будут полезны в неинвазивной оценке и прогнозировании состояния сердечно-сосудистой системы в рамках персонализированной медицины, состояния иммунной системы, в драг-дизайне и фармакологии, а также в разработке компьютерных вычислительных чипов на основе ДНК. Полученные результаты позволяют уточнить механизмы динамической регуляции сердечного ритма и капиллярного кровотока при низкочастотном и шумовом воздействии, активации и функционирования NADPH-оксидазы в гранулоцитах крови при

гипергликемии и развитии сахарного диабета, проводимости ионных каналов в биологических мембранах при разных электрических стимулах и экспрессии генов в ДНК. Результаты, изложенные в диссертации, несомненно, имеют фундаментальную и практическую ценность и могут найти применение в учебных курсах для обучения студентов приемам и методам моделирования живых систем.

### **Личный вклад автора**

Качественный анализ литературы, высокое научное и грамотное описание математических моделей, корректная интерпретация результатов моделирования, публикация результатов в высокорейтинговых научных журналах, где в 80% Андрей Анатольевич является первым автором, а также выступление с докладами на научных конференциях дает основание полагать, что личный вклад автора в подготовке и написании работы является весомым и заслуживает высокой оценки.

### **Замечания**

Диссертация и автореферат Гриневича Андрея Анатольевича написаны грамотным хорошим научным языком. Однако, имеются опечатки и стилистические неточности и недочеты в оформлении. Например, в главе Обзор литературы нумерация рисунков и формул сдвинута на единицу и не соответствует нумерации разделов. Также, часть подписей к рисункам и таблицам сдвинута на другую страницу.

Автором получен интересный эффект влияния низкоинтенсивного шума на капиллярный кровоток в гидродинамической модели сердечно-сосудистой системы. Эффект выражается в появлении низкочастотных колебаний капиллярного кровотока, которых не наблюдается в невозмущенной системе в отсутствие шума. Однако, не указано, как изменяется амплитуда этих низкочастотных колебаний от изменения интенсивности шума.

В разделе III.4 Моделирование конформационной динамики ДНК приводится формула для энергии активации кинка в неоднородной ДНК III.4.52. С одной стороны, в этой формуле коэффициенты зависят от последовательности оснований в ДНК (координата  $z$ ), с другой стороны, эта формула совпадает с формулой энергии активации кинка в однородном случае III.4.24. Возникает вопрос: как получены эти формулы, и является ли формула для неоднородного случая точной или приближенной?

### **Заключение**

Диссертация Гриневича Андрея Анатольевича «Динамическая регуляция биофизических процессов на различных структурных уровнях: от низкочастотной модуляции к анализу движения кинков» является завершенной научно-квалификационной работой, которая имеет важное значение в области биофизики сложных систем. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Выводы и положения,

выносимые на защиту, лаконичны, понятны, сформулированы на основании корректной интерпретации теоретических и экспериментальных данных и полностью отражают суть. Указанные выше замечания не снижают высокой ценности диссертационной работы в целом.

Диссертационная работа удовлетворяет всем требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Гриневич Андрей Анатольевич, заслуживает присуждения ему учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры прикладной математики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технологический университет «СТАНКИН» (протокол № 05 от 18.12.2023).

Заведующий кафедрой прикладной математики

Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Московский

государственный технологический

университет «СТАНКИН»,

доктор физико-математических наук,

профессор

127055, г. Москва, Вадковский пер., д.3а

Тел. 8(499)972-94-59 (р.), +7(916)178-32-11 (моб.)

e.mail: [l.uvarova@stankin.ru](mailto:l.uvarova@stankin.ru); [uvar11@yandex.ru](mailto:uvar11@yandex.ru)

Уварова Людмила Александровна

Подпись руки Уваровой Л.А. удостоверяю

УД ФГБОУ ВО «МГТУ «СТАНКИН»

Главной печатью

Корнилова М.В. *М.В.*

### Сведения о ведущей организации

по диссертации Гриневича Андрея Анатольевича «Динамическая регуляция биофизических процессов на различных структурных уровнях: от низкочастотной модуляции к анализу движения кинков», представленная на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. «Биофизика».

Наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технологический университет «СТАНКИН»»
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО «МГТУ «СТАНКИН»»
Организационно-правовая форма	Бюджетные учреждения
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Сведения о лице, утвердившем отзыв, должность	проректор по научной деятельности, доктор технических наук Колодяжный Дмитрий Юрьевич
Сведения о лице, составившем отзыв, должность	доктор физико-математических наук, профессор Уварова Людмила Александровна, зав. кафедрой прикладной математики
Почтовый индекс и адрес организации	127994, Москва, ГСП-4, Вадковский пер., д.1
Телефон/Факс	+7(499) 973-30-76, (499) 973-30-66;/ +7(499) 973-31-67
Адрес электронной почты	rector@stankin.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	<a href="https://stankin.ru/">https://stankin.ru/</a>
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уварова Л.А., Лин П.В. Моделирование процесса переноса "реакция - диффузия" в нелинейном электро-магнитном поле // Вест. Самарского гос. техн. ун-та. Сер. Физ.-мат. Науки. 2021. Т. 25, № 4. С. 663-675.</li> <li>2. Романова Е.Ю., Уварова Л.А., Шептунов С.А. Сравнительный анализ двух моделей инновационного образования. // Качество. Инновации. Образование. 2020. № 6 (170). С. 28-34.</li> <li>3. Уварова Л.А., Васильева Л.Ю., Романова Е.Ю. Моделирование двух разноуровневых самоорганизованных систем // Вестник МГТУ Станкин. 2018. № 1 (44), С. 96-100</li> <li>4. Branislav N. Aleksić, Liudmila A. Uvarova, Najdan B. Aleksić, Milivoj R.Belić. Cubic- quintic Ginzburg- Landau equation as a model for resonant interaction of EM field with nonlinear media // Optical and Quantum Electronics. 2020. v. 52, 175. <a href="https://doi.org/10.1007/s11082-020-02271-2">https://doi.org/10.1007/s11082-020-02271-2</a></li> <li>5. Уварова Л.А., Кривенко И.В., Смирнова М.А., Шептунов С.А., Карлова Т.В., Бекмешов А.Ю. Процессы переноса в дисперсных системах и наносистемах, содержащих частицы сферической и цилиндрической формы. // Вестник Брянского государственного технического университета. 2020. № 10 (95). С. 12-21.</li> <li>6. Пхью В.Л., Уварова Л.А. Моделирование фазовых переходов на основе р-адического анализа и дерева Кэлли. // Инновации и инвестиции. 2020. № 7. С. 137-141.</li> <li>7. Branislav N. Aleksić, Liudmila A. Uvarova &amp; Najdan B.</li> </ol>

Aleksić. Dissipative structures in the resonant interaction of laser radiation with nonlinear dispersive medium // Optical and Quantum Electronics, 2021, v. 53, 420.

<https://doi.org/10.1007/s11082-021-03017-4>

8. Pivkin P.M., Grechishnikov V.A., Ershov A.A., Kuznetsov V.A., Vygzhaniin D.V., Uvarova L.A. Fundamental principles of the formation of surface texture by disk mills used high-speed multi-axis machining. // Russian Engineering Research. 2023. V. 43. No. 3. P. 364-368.

9. Пивкин П.М., Гречишников В.А., Ершов А.А., Кузнецов В.А., Вылегжанин Д.В., Уварова Л.А. Фундаментальные основы формирования микрорельефа поверхности дисковыми фрезами при высокоскоростном многокоординатном фрезеровании: // СТИН. 2022. № S12-2. С. 21-24.

10. Соляков О.В., Якунчиков В.В., Уварова Л.А., Надыкто А.Б., Назаренко К.М., Шулятьев А.А. Программное средство системы автоматического управления судном, катером в условиях стесненного фарватера (асу-судно, катер). / Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022682309, 21.11.2022. Заявка № 2022681061 от 08.11.2022.

11. Назаренко К.М., Назаренко Е.С., Коробов Н.А., Марков П.Н., Надыкто А.Б., Уварова Л.А. Программное средство подготовки данных для проведения вычислительных экспериментов квантово-химическими методами (билд). / Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2020662674, 16.10.2020. Заявка № 2020661663 от 06.10.2020.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной деятельности  
д.т.н.



Д.Ю. Колодяжный

Подпись руки Колодяжного Д.Ю. удостоверяю

УД ФГБОУ ВО «МГТУ «СТАНКИН»

Главной печатью

Куркина М.В.