

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.127.02  
(Д 002.093.01), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
ИНСТИТУТА ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
БИОФИЗИКИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 5 марта 2024 г., протокол № 1  
о присуждении Гриневичу Андрею Анатольевичу ученой степени доктора  
физико-математических наук

Диссертация «Динамическая регуляция биофизических процессов на различных структурных уровнях: от низкочастотной модуляции к анализу движения кинков» по специальности 1.5.2. Биофизика принята к защите 27 ноября 2023 г. (протокол № 9) диссертационным советом 24.1.127.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3; <http://iteb.ru>; утвержден приказом Минобрнауки России № 1086/нк от 22.05.2023 на период действия Номенклатуры научных специальностей, утвержденной приказом Минобрнауки России № 118 от 24.02.2021).

Соискатель Гриневич Андрей Анатольевич, 10 декабря 1973 года рождения, гражданство – Россия, в 1998 году окончил физический факультет Томского государственного университета (в настоящее время Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет») по специальности «Физика». Диссертацию «Теоретическое исследование скоррелированной кинетики активности ионных каналов в биологических мембранах» на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.00.02 «биофизика» защитил в 2008 году в диссертационном совете Д 002.093.01, созданном на базе Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Соискатель Гриневи́ч Андрей Анатольевич работает в Институте биофизики клетки РАН – обособленном подразделении Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН) в должности заместителя директора по научной работе и, по совместительству, ведущего научного сотрудника лаборатории механизмов регуляции биосистем. Диссертационная работа выполнена в этой лаборатории.

Научный консультант – доктор физико-математических наук Якушеви́ч Людмила Владимировна, работает в Институте биофизики клетки РАН – обособленном подразделении ФИЦ ПНЦБИ РАН в должности главного научного сотрудника лаборатории структуры и динамики биомолекулярных систем.

Официальные оппоненты:

1. Ризниченко Галина Юрьевна, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. В.И. Ленина»;
2. Постнов Дмитрий Энгелевич, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры оптики и биофотоники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»;
3. Федотова Марина Витальевна, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник НИО 6 «Мультимасштабное моделирование молекулярных жидкостей и растворов» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технологический университет «СТАНКИН»» (Москва), кафедра прикладной математики, в своем положительном отзыве, составленном доктором физико-математических наук, профессором, заведующим кафедрой прикладной математики Людмилой Александровной Уваровой, указала на важность и актуальность диссертационного исследования А.А. Гриневича в области биофизики сложных систем, а именно: разработка новых крупнозернистых мезоскопических или гибридных математических моделей, расширяющих наше понимание о динамике биофизических процессов, определяющей динамическую регуляцию функционирования биологических систем на разных уровнях сложности их строения, а также, позволяющих выявить новые механизмы такой регуляции. Отмечается, что диссертация, безусловно, имеет фундаментальное значение с точки зрения новых регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы, функционирования гранулоцитов в норме и при патологии, работы ионных каналов и конформационной динамики ДНК. Кроме того, подчеркивается практическая значимость работы в создании методик неинвазивной оценки и прогнозирования состояний сердечно-сосудистой и иммунной систем в рамках персонализированной медицины, при развитии технологий драг-дизайна в фармакологии, а также в разработке компьютерных вычислительных чипов на основе ДНК. В отзыве делается заключение, что диссертация А.А. Гриневича 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.

Гриневич А.А. является автором 43 статей, опубликованных в отечественных и зарубежных рецензируемых научных журналах, из них по теме диссертации 20 статей в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI и РИНЦ. Кроме того, опубликована 1 монография и получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. **Гриневич А.А.**, Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания // Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8, № 2. С. 537–552. DOI: 10.17537/2013.8.537.
2. **Гриневич А.А.**, Рясик А.А., Якушевич Л.В. Динамические свойства полинуклеотидной цепи, состоящей из двух неодинаковых однородных последовательностей, разделенных границей // Компьютерные исследования и моделирование. 2013. Т. 5, № 2. С. 241–253.
3. **Гриневич А.А.**, Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокоамплитудных колебаний кровотока на частоте 0.1 Гц // Математическая биология и биоинформатика. 2014. Т. 9, № 2. С. 341–358. DOI: 10.17537/2014.9.341.
4. Yakushevich L., **Grinevich A.**, Ryasik A. Simulation of a kink movement in homogeneous and heterogeneous DNA sequences taking into account the dissipation // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2014. V. 29, iss. 3. P. 197–204. DOI: 10.1515/rnam-2014-0015.
5. Tankanag A.V., **Grinevich A.A.**, Kirilina T.V., Krasnikov G.V., Piskunova G.M., Chemeris N.K. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human // Microvascular Research. 2014. V. 95. P. 53–59. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.07.003.

6. **Grinevich A.A.**, Ryasik A.A., Yakushevich L.V. Trajectories of DNA bubbles. // Chaos, Solitons and Fractals. 2015. V. 75. P. 62–75. DOI: 10.1016/j.chaos.2015.02.009.
7. **Гриневич А. А.**, Рясик А. А., Якушевич Л. В. Движение открытых состояний ДНК под действием случайной силы // Компьютерные исследования и моделирование 2015. Т. 7, № 6. С. 1295–1307.
8. **Grinevich A.A.**, Yakushevich L.V. Kinks behavior near the boundaries separating homogeneous regions of DNA // Математическая биология и биоинформатика. 2015. Т. 10, № 1. С. 164–177.
9. **Гриневич А.А.**, Танканаг А.В., Сафронова В.Г., Чемерис Н.К. Роль аддитивной стохастической модуляции работы сердца в формировании колебаний кровотока частотой 0.1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека // Доклады академии наук. 2016. Т. 468, № 3. С. 342–347. DOI: 10.7868/S0869565216150263.
10. **Гриневич А.А.**, Якушевич Л.В. О моделировании движения транскрипционного пузыря под действием постоянного торсионного момента. // Биофизика. 2016. Т. 61, № 4. С. 638–646.
11. **Grinevich A.A.**, Tankanag A.V., Chemeris N.K. The role of hydrodynamic parameters in the forming of low-frequency oscillations in arterial blood pressure in human // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2016. V. 11, iss. 2. P. 233–244. DOI: 10.17537/2016.11.233.
12. Танканаг А.В., **Гриневич А.А.**, Тихонова И.В., Чаплыгина А.В., Чемерис Н.К. Фазовая синхронизация колебаний кожного кровотока человека при асимметричном локальном нагреве // Биофизика. 2017. Т. 62, № 4. С. 769–776.
13. **Гриневич А.А.** Математические модели в сердечно-сосудистой системе человека. Подходы к описанию колебаний с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца и магистрального кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17, № 4. С. 11-23. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23.

14. **Grinevich A.A.**, Yakushevich L.V. The influence of the DNA torque on the dynamics of transcription bubbles in plasmid PTTQ18 // *Journal of Theoretical Biology*. 2018. V. 453. P. 68-77. DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.04.036.
15. **Grinevicha A.A.**, Tankanag A.V., Chemeris N.K. The Impact of Stochastic Perturbations upon the Hydrodynamic Relationship between the Activity of Human Cardiac Ventricles and Low-Frequency Blood Flow Oscillations in the Microcirculatory Bed // *Biophysics*. 2019. V. 64, iss. 1. P. 117–128. DOI: 10.1134/S0006302919010174.
16. **Гриневич А.А.**, Асташев М.Е. Моделирование механизма влияния электрического трансмембранного потенциала на показатели Херста в последовательности времен жизни одиночного ионного канала // *Биологические мембраны*. 2019. Т. 36, № 1. С. 53-62. DOI: 10.1134/S0233475518060051.
17. **Grinevich A.A.**, Tankanag A.V., Tikhonova I.V., Chemeris N.K. A new approach to the analysis of skin blood flow oscillations in human // *Microvascular Research*. 2019. V. 126. Art. No. 103889. DOI: 10.1016/j.mvr.2019.103889.
18. **Гриневич А. А.**, Якушевич Л. В. О компьютерных экспериментах Касмана // *Компьютерные исследования и моделирование*. 2019. Т. 11, № 3. С. 503-513. DOI: 10.20537/2076-7633-2019-11-3-503-513.
19. Tikhonova I.V., **Grinevich A.A.**, Guseva I.E., Safronova V.G. Modified kinetics of generation of reactive species in peripheral blood of patients with type 2 diabetes // *Free Radical Biology and Medicine*. 2020. V. 159. P. 76–86. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.014
20. **Гриневич А.А.**, Масулис И.С., Якушевич Л.В. Математическое моделирование поведения транскрипционного пузыря в плазмиде rPF1 и ее модификациях. Связь между энергетическим профилем плазмиды и направлением транскрипции. // *Биофизика*. 2021. Т. 66. № 2. С. 248–258. DOI: 10.31857/S0006302921020058.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. д.ф.-м.н., А.В. Шаповалова, заведующего кафедрой теоретической физики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»;

2. д.ф.-м.н., профессора Л.А. Краснобаевой, профессора кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ;

3. д.б.н., профессора РАН С.В. Гудкова, руководителя Центра биофотоники ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»;

4. д.ф.-м.н., профессора А.С. Караваева, заведующего кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»;

5. д.ф.-м.н. Н.Ф. Бункина, профессора кафедры «Физика» факультета Фундаментальные науки ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»;

6. д.ф.-м.н. И.А. Мизевой, с.н.с. «Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук» – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук;

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 положительного отзыва ведущей организации:**

1. 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.

2. 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. Было бы интересно знать, как изменяется амплитуда этих низкочастотных колебаний от изменения интенсивности шума.

3. 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?

Отмечается, что указанные замечания не снижают высокой ценности диссертационной работы в целом.

**Замечания из положительного отзыва официального оппонента  
Ризниченко Галины Юрьевны:**

1. Структуру работы, можно было бы сделать более простой. Понятно, что автор хотел подчеркнуть единство метода физических аналогий в применении к моделированию процессов разной природы. Но каждая из моделей представляет самостоятельный интерес, и следовало бы представить читателю возможность знакомиться с моделями отдельных объектов в отдельных главах. Может быть, литературный обзор по каждой теме предпослать обсуждению результатов по этой теме. А единству подходов к



изучению объектов разной природы посвятить общее обсуждение. В этом смысле автореферат, на мой взгляд, сформирован более удачно.

2. В подразделе III.1.2 «Моделирование низкочастотных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) при стохастических воздействиях» используется белый шум с ограниченной полосой частот в качестве воздействия. Известно, что белый шум имеет бесконечную полосу частот. А если полоса частот ограничена, то это уже не белый шум, а какой-то другой.

3. В разделе III.3 «Моделирование одиночного ионного канала в биологических мембранах клетки» для ускорения расчетов приводится оригинальная перенормировка параметров, где температура становится близкой к абсолютному нулю. Возникает вопрос о воспроизводимости результатов при нормальном для биологических процессов значении температуры 300 К.

4. В заключение разделов, посвященных отдельным биологическим объектам, в диссертации следовало бы дать короткое обсуждение, включающее сравнительный анализ и связь полученных автором результатов с результатами, опубликованными в последних работах. Например, раздел III.3 посвящен модели переключения одиночного ионного канала между открытым и закрытым состояниями. В последние годы опубликовано большое число работ по моделированию конформационных переходов ионных каналов разных типов методами молекулярной динамики. Надо было бы обсудить, на какие вопросы отвечает значительно более «экономная» модель автора, а где оказывается необходимо молекулярное рассмотрение.

Присутствуют замечания по оформлению диссертации. Отмечено, что указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

**Замечания из положительного отзыва официального оппонента  
Постнова Дмитрия Энгелевича:**

1) Что касается слабых мест работы в целом, то их немного. Я бы отнес к таковым особенности организации самого текста диссертации, которые, на мой взгляд, затрудняют чтение. По какой-то причине автор нигде и ни разу не употребляет понятие Глава, а весь объем текста, посвященный целому набору различных задач, упакован в один раздел «Результаты». Формально автор в своем праве, но работать с таким текстом, на мой взгляд, непросто. Как мне показалось, существенно превышен оптимальный объем обзора литературы, который составляет почти 100 стр.

2) Формулировки выносимых на защиту положений, на мой взгляд, собственно «положениями», то есть, научными утверждениями, не являются. Они имеют форму «результатов». Автору следовало бы озаглавить раздел «Положения и результаты, выносимые на защиту».

3) В разделе 1 главы III, при общем заголовке «Результаты» имеет место обширное описание особенностей известной модели «PNEUMA». При таком подходе не просто уловить, с какой строки начинается текст, содержащий оригинальные результаты автора.

4) Стр. 119 – гипотеза о зависимости коэффициентов в уравнениях модели от частоты дыхания выдвигается на основе работы модели: «... для формирования колоколообразной зависимости ВСР от частоты дыхания были подобраны коэффициенты передачи по пара- и бета-симпатическим путям регуляции ...». При этом, весьма уместно было бы прокомментировать предположительные физиологические механизмы, которые могут обеспечивать такую зависимость. Однако, такое обсуждение в работе отсутствует.

5) На стр. 142 делается предположение о том, что «сосуды одного уровня одинаковы по своим гидродинамическим характеристикам, более того, что в каждой части МЦР (артериальной и венозной) эластичности сосудов одинаковы». На мой взгляд, предположение о том, что сосуды в точках бифуркации делятся на два одинаковых сегмента, во-первых, не очень физиологично, во-вторых (и это главное), делает модель математически

вырожденной, т.к. уравнения обретают симметрию, которая может породить новые типы решений.

6) Неудовлетворительно и неполно описание автором стохастического воздействия. На стр. 148 читаем: «белый шум с ограниченной полосой частот». По определению, понятие «белый шум» относится к дельта-коррелированному случайному процессу. То есть, либо «белый», либо «с ограниченной полосой частот». В уравнениях (III.1.18) и (III.1.19) неясно, откуда возьмется ограниченная полоса частот, так как там присутствует слагаемое, представляющее, как написано, белый шум, и оно просто алгебраически делится на корень из заявленного времени корреляции.

7) На стр. 155 читаем: «Было показано, что при случайных и периодических воздействиях на сердце в МЦР также формируются низкочастотные колебания, а максимум их амплитуды приходился на частоту 0.1 Гц». На рис. III.1.13 пик имеет место вовсе не на 0.1 Гц, а значительно более низкой частоте.

8) На стр. 186 автор формулирует концептуальный подход, на котором основано последующее модельно-вычислительное исследование: «В этом случае, в качестве физического аналога удобно использовать цепочку связанных маятников или осцилляторов ... В результате, динамика угловых отклонений маятников от положения равновесия будет соответствовать динамике угловых отклонений оснований в молекуле ДНК.» Является ли этот вывод оригинальным результатом автора или был предложен ранее другими авторами? Во втором случае необходимы соответствующие ссылки.

9) Не совсем логичным представляется подход к моделированию конформационной динамики ДНК. Задача в том виде, как она сформулирована, хорошо соответствует модели в виде цепочки дискретных элементов. Однако первоначально автор использует уравнение в частных производных. Наконец, на стр. 212 автор выводит модель в терминах дискретной задачи. Однако, далее читаем: «Чтобы описывать конформационную динамику ДНК одним уравнением, необходимо перейти к континуальному пределу». На мой взгляд, здесь делается двойная работа, так

как при расчете все равно используется дискретная пространственная решетка.

10) Текст диссертации не свободен от неудачных формулировок: «Микроциркуляция...состоит из сосудов...», «Анатомия кожной микроциркуляции».

Отмечено, что все замечания носят “рабочий” характер и никоим образом не ставят под сомнение ценность и важность проделанной автором работы. А сама работа — это добротная докторская диссертация, она содержит ту необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, которую можно квалифицировать как научное достижение в области биофизики сложных систем.

**Замечания из положительного отзыва официального оппонента Федотовой Марины Витальевны:**

1. В задаче моделирования кровотока в сердечно-сосудистой системе человека (раздел III.1) не аргументирован выбор модели «Pneuma», не представлено описание ее основных достоинств и недостатков. Замечу, что это не единственная и отнюдь не самая совершенная модель для исследования динамики и функциональной активности респираторных систем. В обзоре (A. Ben-Tal, M. H. Tawhai, 2013) достаточно полно описаны все «подводные камни» этой модели и даны различные рекомендации по применению этой модели для исследования функциональной активности респираторной системы.

2. Основной результат моделирования фагоцитарного ответа гранулоцитов на микробные частицы (раздел III.2) - установление связи между изменениями кинетических параметров респираторного взрыва нейтрофилов и нарушениями молекулярного механизма выработки супероксида у больных сахарным диабетом. Диссертанту следовало бы исследовать не только наличие этой связи, но и ее зависимость от параметров модели.

3. По результатам моделирования воротного механизма одиночного калиевого канала показано, что в последовательностях открытых и закрытых состояний канала наблюдается высокая степень корреляции между событиями на больших временах. Причем экспериментальная зависимость параметра Хёрста от трансмембранного потенциала, в целом, коррелирует с проведенными расчетами. Однако, эта корреляция носит лишь качественный характер, и в работе отсутствуют какие-либо аргументы или доводы, объясняющие причины количественных расхождений, например, наличие дополнительных экстремумов в расчетной зависимости параметра Хёрста.

4. В подразделе III.4.3.2 приведена формула энергетического профиля (формула III.4.52). Однако не представлены физические основания для такого вида записи формулы и/или соответствующие ссылки.

5. При исследовании динамики локально расплетенных участков ДНК рассматривались только односолитонные решения в виде кинков. Почему автор ограничился в данной задаче рассмотрением только этих решений? Известно, что уравнение синус-Гордона имеет множество решений в виде нелинейных уединенных волн, не только односолитонные, но и двухсолитонные, трехсолитонные и т.д.

6. Исследование динамики открытых состояний в ДНК было выполнено в рамках разработанной автором неоднородной модели ДНК на примере плазмид рPF1 и рTTQ18, которые представляют собой кольцевые молекулы. Однако в работе результаты были получены для плазмид в линейном представлении. Влияет ли подобное упрощение на получаемый результат?

7. Моделирование конформационной динамики ДНК (раздел III.4) - достаточно интересный этап исследований, и его результаты доказывают наличие взаимосвязи между функциональными и динамическими свойствами молекулы ДНК. Однако в диссертации не приведено каких-либо конкретных экспериментальных доказательств обнаруженных эффектов, кроме качественного подобия между теоретическими расчетами и экспериментом.

8. Вывод 6 сформулирован в общем виде и звучит следующим образом: «В результате решения поставленных задач были выявлены динамические

свойства регуляторных механизмов, определяющих динамическую регуляцию биофизических процессов и тип динамического поведения, оптимально соответствующего функциональным задачам, выполняемым биологическими системами в зависимости от их уровня структурно-функциональной организации...». Автору следует конкретизировать, какие динамические свойства регуляторных механизмов и какой тип динамического поведения биосистем были выявлены. Или все же речь идет о параметрах регуляторных механизмов? Или о параметрах самих биосистем? В частности, по результатам решения задачи о низкочастотной регуляции кровотока в периферическом микроциркуляторном русле диссертант констатирует, что регуляторная роль обусловлена гидродинамическими параметрами (именно параметрами!) сердечно-сосудистого русла. А, например, в задаче о динамике воротных трансмембранных сегментов ионного канала, регулирующей ионную проводимость биомембран, автор отводит определяющую роль гидрофобности поры. Но гидрофобность поры — это параметр, характеризующий канал, а не свойство механизма проводимости мембраны.

Присутствуют замечания по оформлению диссертации. Отмечается, что указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Вопросы и замечания из отзывов на автореферат**

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат А.В. Шаповалова:

В качестве замечания следует сказать, что пункт «Научная новизна» во Введении следовало бы разместить после пункта «Цели и задачи диссертационного исследования», а не после пункта «Актуальность темы исследования».

Замечания и вопросы из отзыва на автореферат И.А. Мизевой:

В качестве замечания отмечу, что было бы полезно указать в автореферате сведения о характеристиках стохастического воздействия на

тонус стенок желудочков сердца при моделировании кровотока в микроциркуляторном русле.

На замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высокой квалификацией, подтверждаемой наличием публикаций в рецензируемых журналах, посвященных исследованиям в области биофизики сложных систем, в том числе по тематике представленной диссертации, а ведущей организации – известными достижениями в области нелинейного математического моделирования различных систем, в том числе биологических.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

- **предложен** новый механизм динамической регуляции сердечного ритма при резонансно-подобном низкочастотном отклике сердечно-сосудистой системы на респираторное воздействие, проявляемого в процессе респираторной синусовой аритмии с контролем частоты дыхания;
- **показан** новый механизм динамической связи между низкочастотными колебаниями микроциркуляторного кровотока и функционированием сердца;
- **обнаружены** нарушения в механизмах динамической регуляции ответа нейтрофилов на провоцирующий стимул в крови больных сахарным диабетом 2-го типа при нормальной и высокой концентрациях D-глюкозы, которые могут служить причиной изменений в механизмах регуляции периферического кровотока при метаболических расстройствах;
- **продемонстрировано,** что в регуляции ионной проводимости биологических мембран гидрофобность поры играет определяющую роль в формировании экспериментально наблюдаемой колоколообразной зависимости параметров немарковской кинетики ионного тока через канал от электрического трансмембранного потенциала;
- **показана** зависимость динамики открытых состояний (кинков) от функционально значимых участков в ДНК и внешнего торсионного момента,

определяющая динамическую регуляцию экспрессии генов в процессе транскрипции;

Основываясь на полученных результатах, в качестве общего вывода можно утверждать, что с использованием методов математического моделирования были выявлены динамические свойства регуляторных механизмов, определяющих динамическую регуляцию биофизических процессов и тип динамического поведения оптимально соответствующего функциональным задачам, выполняемым биологическими системами в зависимости от их уровня структурно-функциональной организации, что свидетельствует о ведущей роли динамической регуляции биофизических процессов в формировании адекватного отклика живых организмов на разные эндо- и экзогенные факторы.

**Теоретическая значимость** диссертационной работы определяется тем, что использование математических моделей, основанных на физических аналогах, существенно продвигает нас в понимании фундаментальных механизмов динамического поведения и регуляции процессов функционирования биологических систем. Вместе с тем, в ходе применения физических моделей к живым системам обнаруживаются ограничения, обусловленные использованием аналогов из неживой природы. Дальнейшее развитие этого направления связано с последовательным снятием этих ограничений и адаптацией физических моделей к описанию биологических динамических систем.

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

Разработанные математические модели сердечно-сосудистой системы человека, фагоцитарного ответа нейтрофилов на микробную провокацию, воротного механизма ионного канала и неоднородной ДНК 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. Построенные модели 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 СД2Т, 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **методология** исследований находится в общем русле активно развивающейся теории биофизики сложных систем и математической биофизики;
- **достоверность** результатов моделирования подтверждена использованием в разработке моделей собственных и литературных экспериментальных данных, современных методов компьютерного анализа (вычислительная среда Matlab), широко применяемых в мировой практике, а также использованием стандартных схем численного интегрирования: Рунге-Кутты 4 порядка, Dormand–Prince, Кранка-Николсона;
- **соответствие** моделей биомедицинским, хемиллюминесцентным, электрофизиологическим и генетическим экспериментальным данным удовлетворяет критериям, принятым для биофизических, имитационных и феноменологических моделей; имеет место качественное, а в некоторых случаях и количественное совпадение результатов моделирования с экспериментальными данными.

**Личный вклад автора.** Все результаты были получены лично автором, включая: разработку математических моделей; постановку численных экспериментов и проведение численных расчетов; участие в проведении экспериментов *in vivo* и *in vitro*; разработку методов обработки данных и

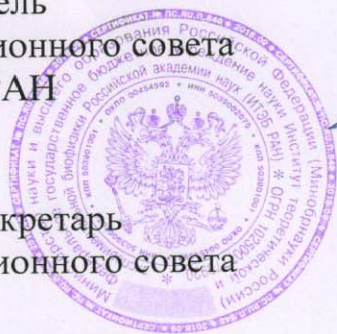
обработку экспериментальных и модельных данных; участие в написании рукописей.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было высказано. Соискатель ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 5 марта 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Гриневичу Андрею Анатольевичу ученую степень доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов физико-математических наук по специальности «биофизика», участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 14, «против» - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета  
чл.-корр. РАН



Г.Р. Иваницкий

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.б.н.

Л.Г. Бобылёва

« 6 » марта 2024 г.