

## Отзыв официального оппонента

на диссертацию

Гриневича Андрея Анатольевича

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

Согласно формулировке автора, "диссертация посвящена выявлению динамических свойств регуляторных механизмов, определяющих динамическую регуляцию биофизических процессов в различных биологических системах в покое и при внешних воздействиях с использованием методов математического моделирования."

После детального знакомства с работой, я бы сказал, что ее основным содержанием является разработка определенного подхода, направления действий по созданию либо целенаправленной модификации математических моделей биофизических процессов. Автор доказывает жизнеспособность такого подхода, последовательно обращаясь к задачам на различных уровнях организации живых систем: от системного до молекулярного. При этом главный полученный результат – это совокупность разработанных математических моделей процессов.

Иными словами, работа Андрея Анатольевича посвящена актуальной задаче исследования живых систем путем применения физических и вычислительных методов. В такой формулировке очевидно и полное соответствие ее тематики специальности 1.5.2.– "Биофизика".

Структурно диссертация построена не совсем привычно. А именно, за основу взята типичная последовательность разделов статьи (Введение - Методы - Результаты - Заключение - Выводы), и каждому из этих разделов придан статус главы. Так, все оригинальные результаты, полученные в ходе исследования, содержатся в III главе в виде ее разделов, существенно разных по объему.

**В первом разделе 3 главы** автор обращается к двум различным задачам на системном уровне.

Первая задача заключается в поиске механизмов, которые отвечают за влияние частоты дыхания на вариабельность сердечного ритма (BCP). Используя как базу ранее разработанную другими авторами модель PNEUMA, он ищет способы такой ее модификации, которая бы обладала предиктивностью в отношении экспериментально наблюдаемой колоколообразной зависимости между принудительно задаваемой частотой дыхания и BCP. В итоге, предложен



новый механизм динамической регуляции variability сердечного ритма, зависящей от амплитуды респираторного водителя ритма в условиях контролируемых режимов дыхания.

В рамках второй задачи этого раздела исследуются возможные механизмы генерации низкочастотных (ниже частоты дыхания) колебаний кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР). С этой целью автором разработана специализированная математическая модель, не являющаяся принципиально новой по структуре, но имеющая ряд особенностей, облегчающих решение поставленной задачи. Математически и физически модель основана на гидродинамическом описании течения ньютоновской жидкости через замкнутый контур связанных эластичных резервуаров, включая 4-х камерное сердце, а также системный (большой) и легочный (малый) круги кровообращения. Существенным элементом новизны данного исследования является анализ характеристик кровотока в условиях аддитивного стохастического воздействия на тонус стенок желудочков либо на эластичность сосудов МЦР. В итоге показано сосудистое русло, как замкнутая гидродинамическая система, которая осуществляет динамическую связь между сердечным выбросом и микроциркуляторным кровотоком, способно само по себе генерировать низкочастотные колебания в случае стохастического воздействия на тонус стенок желудочков. Фактически, данный результат автора означает, что триггером генерации таких колебаний может являться variability сердечного ритма, а их частотные характеристики определяются гидродинамическими (гемодинамическими) параметрами.

**Второй раздел 3 главы** посвящен математическому моделированию фагоцитарного ответа гранулоцитов на микробные частицы. Это наименее объемный из разделов работы с относительно несложными математическими моделями. Тем не менее, в его рамках автор демонстрирует успешное применение общей концепции по поиску параметра или суб-процесса, которые отвечают за исследуемые особенности динамики. В данном случае, разработанная математическая модель фагоцитарного ответа нейтрофилов на микробную провокацию позволила выявить скрытые механизмы динамической регуляции фагоцитоза, влияющие на этот процесс, и связать изменение кинетических параметров респираторного взрыва нейтрофилов с нарушениями молекулярного механизма выработки супероксида у больных сахарным диабетом второго типа.

**В третьем разделе 3 главы** автор диссертации обращается к задаче на субклеточном уровне. А именно, предложена математическая модель воротного механизма одиночного ионного канала в биологической мембране, учитывающая динамическую регуляцию скорости вытеснения молекул воды из гидрофобной поры канала и ее зависимость от трансмембранного



электрического потенциала. В рамках модели впервые показано, что зависимость параметров немарковской кинетики ионного тока от трансмембранного электрического потенциала обусловлена гидрофобным фактором.

**Четвертый раздел 3 главы** посвящен моделированию конформационной динамики ДНК. Это самый объемный из разделов, содержащих оригинальные результаты, он занимает 79 страниц, и наиболее систематично организованный в плане последовательного усложнения исследуемых моделей. В частности, разработана математическая модель, описывающая угловую динамику азотистых оснований в неоднородной ДНК. Выявлены условия существования эффекта Касмана, оценена возможность управления поведением кинков внешними воздействиями, показана связь между динамикой кинка и функционально значимыми участками (промоторами, терминаторами и кодирующими областями) в ДНК, показана возможность динамического регулирования экспрессии генов.

**Итоги работы** подведены в "Заключении" и "Выводах", где автор сначала расширенно, а затем кратко суммирует выполненные работы и полученные результаты.

Говоря о технических аспектах работы в целом, следует отметить хорошее качество текста и оформления. Диссертация написана хорошим русским научным языком. Список цитированных источников включает 521 работу – это много, но вполне адекватно в силу охвата автором широкого круга проблем при обосновании конкретных модельных подходов.

Переходя к общей оценке содержания, **наиболее сильной стороной работы** следует считать сам факт реализации в ней логичного и последовательного подхода к разработке и модификации математических моделей биофизических процессов, который позволил автору одинаково успешно решать задачи на различных уровнях структурной организации – от системного до молекулярного.

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 страниц. Как можно видеть, описанные выше слабые стороны относятся к форме подачи результатов, а не к их научной значимости.



По тексту диссертации можно сделать следующие замечания:

- 1) 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".
- 2) В разделе 1 главы III, при общем заголовке "Результаты" имеет место обширное описание особенностей ранее известной модели PNEUMA. При таком подходе непросто уловить, с какой строки начинается текст, содержащий оригинальные результаты автора.
- 3) 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-симпатическому путям регуляции...". При этом, весьма уместно было бы прокомментировать предположительные физиологические механизмы, которые могут обеспечить такую зависимость. Однако, такое обсуждение в работе отсутствует.
- 4) 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, а во-вторых (и это главное), – делает модель математически вырожденной, так как уравнения обретают симметрию, которая может породить новые типы решений.
- 5) 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.
- 6) На стр.155 читаем: "Было показано, что при случайных или периодических воздействиях на сердце в МЦР также формируются низкочастотные колебания, а максимум их амплитуды приходился на частоту 0.1 Гц."



На рисунке III.1.13 пик имеет место вовсе не на 0.1 Гц, а на значительно более низкой частоте!

7) 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.

8) 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.

9) Текст диссертации не свободен от неудачных формулировок: "Микроциркуляция ... состоит из сосудов ...", "Анатомия кожной микроциркуляции".

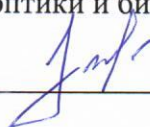
Как видно из самого текста приведенных выше замечаний, все они носят "рабочий" характер и никоим образом не ставят под сомнение ценность и важность проделанной автором работы. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, считаю обоснованными. Высокая степень достоверности и новизны результатов диссертации Гриневича А.А. подтверждается списком публикаций из 20 статей по теме диссертации, где можно видеть такие рейтинговые и уважаемые журналы как "Microvascular Research", "Chaos, Solitons and Fractals", "Journal of Theoretical Biology", "Free Radical Biology and Medicine" и другие. Не возникает ни малейшего сомнения, что труд Гриневича А.А. – 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.

Автореферат содержит всю необходимую информацию и адекватно отражает содержание диссертации.

На основании вышеизложенного, можно заключить, что диссертационная работа Гриневича Андрея Анатольевича «Динамическая регуляция биофизических процессов на различных структурных уровнях: от низкочастотной модуляции к анализу движения кинков» удовлетворяет всем требованиям пунктов 9-11,13,14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам Гриневич Андрей Анатольевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – "Биофизика".

5 февраля 2024 г.

Главный научный сотрудник кафедры оптики и биофотоники  
СГУ имени Н.Г. Чернышевского,  
доктор физико-математических наук



Постнов Дмитрий Энгелевич

Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук защищена по специальности 01.04.03 - "Радиофизика".

E-mail: [postnov@info.sgu.ru](mailto:postnov@info.sgu.ru), [postnovdmitry@googlemail.com](mailto:postnovdmitry@googlemail.com)

тел: +79272783870

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.





## Сведения об оппоненте

**Постнов Дмитрий Энгелевич**

*Ученая степень, звание:* д.ф.-м.н. (01.04.03 — Радиофизика), профессор.

*Должность:* главный научный сотрудник.

*Место работы:* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, кафедра оптики и биофотоники.

*Адрес организации:* 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

*Адрес эл. почты организации:* rector@sgu.ru

*Телефон:* +7 (8452) 26-16-96

*Факс:* +7 (8452) 27-85-29

*Сайт организации:* <https://www.sgu.ru/>

*Адрес электронной почты оппонента:* postnov@info.sgu.ru

## Научные публикации оппонента

по тематике диссертационного исследования за последние пять лет

1. Postnikov E. B., Lavrova A. I., Postnov D. E. Transport in the brain extracellular space: diffusion, but which kind? // International Journal of Molecular Sciences. 2022. V. 23. No. 20. P. 12401.
2. Kurochkin M.A., Fedosov I.V., Postnov D.E. Toward label-free imaging of brain vasculature: frame-by-frame spatial adaptive filtration and adaptive PIV approaches // The European Physical Journal Plus. 2021. V. 136. No. 7. P. 1-11.
3. Verisokin, A.Y., Vervevko, D.V., Postnov, D.E., Brazhe, A.R. Modeling of astrocyte networks: toward realistic topology and dynamics. // Frontiers in cellular neuroscience. 2021. V. 15. Art. Number 645068.
4. Semyachkina-Glushkovskaya O., Postnov D., et al. Sleep as a novel biomarker and a promising therapeutic target for cerebral small vessel disease: A review focusing on Alzheimer's disease and the blood-brain barrier // International Journal of Molecular Sciences. 2020. V. 21. No. 17. P. 6293.
5. Loshkarev R., Postnov D. Toward Minimalistic Model of Cellular Volume Dynamics in Neurovascular Unit // Mathematics. 2021. V. 9. No. 19. P. 2407.
6. Vervevko, D.V., Verisokin, A.Y., Postnov, D.E., Brazhe, A.R. Connectivity promotes repeatable activation patterns in the model of astrocytic networks. // The European Physical Journal Plus. 2021. V. 136, iss. 7. Art. Number 732.
7. AY Verisokin, DV Vervevko, VV Kucherenko, DE Postnov, AR Brazhe. Translating from Na<sup>+</sup> to Ca<sup>2+</sup>: Na/Ca-exchanger exerts Na<sup>+</sup>-dependent control over astrocytic Ca<sup>2+</sup> oscillations // European Physical Journal Plus. 2021. V. 136, iss. 7. P. 1-16.
8. Postnov, D.E., Merkulova, K.O., Postnova, S. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep-wake cycles. // The European Physical Journal Plus. 2021. V. 136, iss. 5. Art. Number 488.
9. Semyachkina-Glushkovskaya, O., Postnov, D., Lavrova, A., Fedosov, I., Borisova, E., Nikolenko, V., et al. Biophotonic strategies of measurement and stimulation of the cranial and the extracranial lymphatic drainage function. // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 2020. V. 27, No. 4. P. 1-13.
10. Postnikov, E.B., Tsoy, M.O., Timoshina, P.A., Postnov, D.E. Gaussian sliding window for robust processing laser speckle contrast images. // International journal for numerical methods in biomedical engineering. 2019. V. 35, iss. 4. Art. Number e3186.

11. Semyachkina-Glushkovskaya O., Postnov D., Kurths J. Blood–brain barrier, lymphatic clearance, and recovery: Ariadne’s thread in labyrinths of hypotheses // International journal of molecular sciences. 2018. V. 19. No. 12. P. 3818.
12. Brazhe, A.R., Verisokin, A.Y., Vervevko, D.V., Postnov, D.E. Sodium–calcium exchanger can account for regenerative Ca<sup>2+</sup> entry in thin astrocyte processes. // Frontiers in cellular neuroscience. 2018. V. 12. Art. Number 250.