

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Курсанова Александра Геннадьевича на тему: «Моделирование электромеханического сопряжения в миокарде в норме и при патологии: оценка роли механо-электрической обратной связи и межклеточного взаимодействия», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика»

Актуальность темы исследования. Моделирование электрической и механической функции сердечной мышцы является одной из актуальных задач современной биофизики. В последнее время это направление исследований приобрело особенную актуальность в связи с приоритетом перехода к персонализированной медицине и все более активными усилиями по использованию персонализированных моделей сердца в теоретической и даже практической кардиологии. Построение и реализация моделей сократительной активности миокарда является одной из наиболее трудоемких задач в области моделирования физиологических систем организма. В частности, это обусловлено большими деформациями, которые не позволяют использовать классические подходы механики.

По сравнению с развитыми электрофизиологическими моделями, описывающими процессы электрического возбуждения миокарда, модели механики сердца и на уровне клетки, и на уровне ткани значительно менее разработаны, поэтому они применяются и исследуются значительно реже. Сложность моделирования электромеханического сопряжения в миокарде обусловлено существенной нелинейностью процессов, а также наличием прямых и обратных связей между электрическими и механическими процессами в клетках и тканях. В настоящее время клеточные механизмы механо-электрической обратной связи, лежащие в основе этих явлений, находятся в стадии интенсивно исследуются.

Диссертационная работа А.Г. Курсанова посвящена созданию детальной биофизической модели миокардиальной ткани, с одной стороны, достаточно простой, чтобы можно было исследовать механизмы явлений, а с другой стороны,

адекватно отражающей реальную систему. Эта модель позволила автору детально исследовать различные аспекты влияния электрического и механического взаимодействия кардиомиоцитов на процессы возбуждения и сокращения. В работе проанализированы биофизические механизмы регуляции функции нормального миокарда, а также особенности нарушения функции при определенном типе патологии динамики кальция в сердечных клетках.

Общая характеристика работы.

Диссертация оформлена в традиционном стиле, включает оглавление, введение, обзор литературы (глава 1), содержание и обсуждение диссертационной работы, изложенные в главах 2-5. В конце каждой главы дается краткое заключение по материалам, изложенным в главе. В конце диссертации приводятся основные результаты и выводы работы. Список опубликованных работ автора содержит 24 наименования, список литературы насчитывает 153 источника. Диссертация имеет приложение, в котором приведены основные формулы, параметры и начальные значения фазовых переменных клеточной модели кардиомиоцита, использованной в работе.

Материалы диссертации изложены на 144 страницах, включая 11 таблиц и 31 рисунок.

Во введении автором обосновывается актуальность исследования, формулируются его основные цели и задачи, отмечается научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В главе 1 приведен обширный литературный обзор, дающий всестороннее представление о современном состоянии исследований электромеханической функции миокарда как на клеточном, так и на тканевом уровне. При этом в обзоре уделено внимание нерешенным к настоящему моменту вопросам о роли механо-электрического сопряжения в регуляции функции сердечной мышцы. Эти вопросы обуславливают постановки задач диссертационного исследования.

В главе 2 представлена разработанная автором одномерная биофизическая модель миокардиальной ткани. Модель представлена как электрически и механически активная сплошная среда, в которой каждой ее точке ставится в

соответствие кардиомиоцит. Автором подробно описаны основные уравнения электрического и механического блока модели волокна, как на клеточном, так и на тканевом уровне.

Для описания электрической и механической активности сердечной клетки автор использует разработанную в ИИФ УрО РАН модель «Екатеринбург-Оксфорд», а уравнения тканевого уровня, описывающие распространение возбуждения и механическую активность волокна сердечной мышцы разработаны автором диссертации. Можно отметить большую аккуратность и полноту вывода уравнений модели на основе принципов механики сплошных сред с учетом биофизических и биомеханических процессов, протекающих на молекулярно-клеточном уровне.

В главе также содержится подробное описание численного метода решения построенной модели с обсуждением вычислительных аспектов и проверкой сходимости полученных результатов.

Разработанная автором в работе одномерная модель миокарда и программный комплекс для ее расчета представляют собой основу и инструмент для многочисленных новых постановок численных экспериментов, а также фундамент для следующего шага в развитии модели – перехода к трехмерному моделированию.

В главе 3 описываются результаты численных экспериментов на разработанной модели. Автором обнаружено, что последовательная активация клеток вследствие распространения электрической волны возбуждения вдоль волокна приводит к возникновению сложных пространственно-временных полей деформаций. Эти неоднородные деформации обуславливают возникновение электрической и механической неоднородности свойств кардиомиоцитов в волокне. Автор детально проанализировал отдельный вклад контуров электрического и механического сопряжения в возникновение градиентов свойств клеток и выявил существенную роль механического взаимодействия между клетками в этом явлении. Анализ внутриклеточных механизмов в рамках модели показал, что кооперативные механизмы механо-кальциевой обратной связи в кардиомиоцитах лежат в основе возникновения наблюдаемой неоднородности миокардиальной ткани.

Важным результатом работы является показанное существенное усиление неоднородности ткани при снижении скорости проведения возбуждения, что может является независимым механизмом нарушения электрической и механической функции миокарда.

Глава 4 посвящена анализу влияния размеров волокна и приложенной к нему нагрузки на электромеханические свойства взаимодействующих кардиомиоцитов. Несомненно, новыми результатами являются обнаруженная грузозависимость степени неоднородности миокарда и влияния размеров сердца на степень его неоднородности.

Глава 5 содержит исключительно важные результаты с точки зрения понимания механизмов возникновения аритмий. Показано, что механическое взаимодействие между сегментами нормальной и патологически измененной ткани может приводить к возникновению сердечных аритмий. Такая ситуация может возникать при различных типах сердечной патологии, например, при локальных нарушениях клеточной функции, вызванных ишемией, фиброзом, инфарктом. В работе показано, что умеренная локальная перегрузка кардиомиоцитов кальцием может критически увеличиться в результате механического взаимодействия с нормальной тканью, что может привести к внеочередным возбуждениям, запускающим экстрасистолы. Особенно интересно, что источником эктопической активности и экстрасистол могут служить единичные клетки с нарушениями кальциевой динамики.

Основные результаты и выводы, сформулированные в заключительном разделе диссертации, корректны и точно отражают ключевые положения диссертационной работы.

В тоже время, несмотря на безусловно положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд замечаний и пожеланий:

1. В работе не учитывается активность механочувствительных каналов, как одного из механизмов механо-электрической обратной связи. Сохранятся ли основные выводы работы при их учете?

2. Исследования влияния механического взаимодействия на возникновение эктопической активности в миокарде при локальной перегрузке кардиомиоцитов проведено только в изометрическом, т.е. не физиологическом режиме сокращения мышцы. Изменяются ли выводы при моделировании физиологического режима сокращения?
3. Как результаты, полученные на одномерной модели, могут быть транслированы на интактное сердце?
4. В тексте диссертации практически нет ссылок на собственные работы автора. Они бы явно продемонстрировали, что все результаты в достаточной степени опубликованы. А так читателю приходится устанавливать соответствие между списком работ и изложенными результатами.
5. В диссертационной работе присутствуют опечатки и стилистические неточности. Отсутствует перечень принятых сокращений.

Указанные выше замечания имеют преимущественно дискуссионный характер и не ставят под сомнение новизну и значимость полученных результатов.

В целом диссертационная работа Курсанова А.Г. является законченной научно-квалификационной работой. Несмотря на указанные замечания, работа заслуживает высокой оценки. Цель диссертационного исследования достигнута, задачи выполнены. Выводы обоснованы и соответствуют полученным результатам. Материалы диссертации представлены и апробированы на многочисленных российских и международных конференциях. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Научные публикации автора, в том числе 8 статей, опубликованные в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, в полном объеме отражают результаты работы.

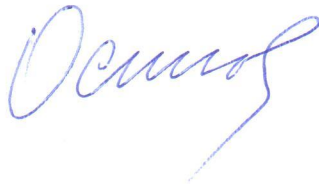
Все вышеизложенное позволяет заключить, что по актуальности, новизне и научной значимости диссертационная работа Курсанова Александра Геннадьевича «Моделирование электромеханического сопряжения в миокарде в норме и при патологии: оценка роли механо-электрической обратной связи и межклеточного взаимодействия» удовлетворяет требованиям, установленным Московским

государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.02 – «Биофизика» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Курсанов Александр Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика».

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук, доцент,
заведующий кафедрой теории управления и динамики систем
Института информационных технологий, математики и механики
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского»
Осипов Григорий Владимирович



27.04.2018

Контактные данные:

тел.: 7(831)4623357, e-mail: osipov@vmk.unn.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
01.04.03. – «Радиофизика»

Адрес места работы:

603950, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корпус 2,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского», Институт информационных технологий, математики и механики.
Тел.: 7(831)4623021; e-mail: director@itmm.unn.ru

Подпись сотрудника д.ф.-м.н. Г.В. Осипова
удостоверяю:
Ученый секретарь ННГУ



Л.Ю. Черноморская
27.04.2018