

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Асташева Максима Евгеньевича

«Новые подходы к описанию динамики молекулярных комплексов, клеточных популяций и тканей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. –

Биофизика.

Актуальность исследования

Колебания в биологических системах исследуются очень давно, и обнаружены в широком диапазоне периодов от долей миллисекунды до годового солнечного цикла, и на всех уровнях организации от молекулярного комплекса, до экосистемы. Исследования этих колебаний интересны сами по себе, им посвящены многочисленные работы последних 70 лет, с тех пор, когда стали доступны вычислительные методы спектрального частотного анализа, вначале основанные на функциях автокорреляции, а затем и на быстром преобразовании Фурье, вейвлет-преобразовании и других методах разложения сигнала на удобные для описания компоненты. Подход, который предлагает и развивает в своей работе Асташев М.Е., заключается не столько в исследовании ритмической активности, сколько в использовании известных природных ритмических процессов для исследования структуры внутренней сети передачи сигналов в сложной биологической системе. Для успешной реализации этого подхода необходимы 1) достаточно устойчивый внешний или внутренний ритмический сигнал, 2) система регистрации физико-химических сигналов в возможно большем количестве точек регистрации, осуществляющая запись в стабильных условиях достаточно длительное время с хорошим временным разрешением, 3) подобранное провокационное воздействие и 4) математический аппарат для анализа этих сигналов с выявлением как синхронизации частотных компонент в многоканальном сигнале, так и поиска гармоник и субгармоник основного ритма. Этот подход похож на современные тенденции в пассивной радиолокации и микроволновой интроскопии, когда имеющиеся в пространстве неподвижные и постоянные источники колебаний в радиодиапазоне (например, вышки сотовой связи, WiFi роутеры, радиостанции FM) используются для определения положения в пространстве перемещающихся объектов или внутренней структуры сложного объекта. Для исследования биологических систем этот подход является новым, но весьма актуальным, поскольку открывает возможности для неинвазивного анализа структуры и функции самых различных, по уровню организации, биологических объектов.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Асташева М.Е. имеет классическую структуру. Объем работы составляет 412 страниц, она включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, четыре раздела с результатами, обсуждение, заключение, выводы и список литературы из 532 источников. Работа проиллюстрирована 92 рисунками и снабжена 17 таблицами, кроме того, содержит список сокращений, рисунков и таблиц.

Введение исчерпывающе объясняет выбор и актуальность темы исследования, и содержит изложение актуальности темы исследования, цели и задач диссертационной работы, методологии и методов, научной новизны, положений, выносимых на защиту, основных научных результатов, степени достоверности результатов, апробации результатов работы на различных научных мероприятиях, указания личного вклада автора, описания степени разработанности проблемы, теоретической и практической значимости работы и ценности научных работ, списка публикаций по теме диссертации.

Глава 1 Обзор литературы посвящена имеющимся в литературе сведениям о природных ритмических процессах в биологических системах различного уровня организации, от молекулярного уровня до уровня физиологической системы. Уделено внимание не только животным, но и растительным системам. Также в обзоре литературы описан экспериментальный цикл системной биологии, которого автор придерживался в своей работе, что очень необычно для биофизического исследования. В обзоре литературы описаны модели нелинейных колебательных систем и нелинейные преобразователи, что необходимо для формулирования модели трансформации сигналов, предложенной автором. Кроме того, описаны математические методы анализа цифровых сигналов, на основе которых автор разработал собственные критерии для описания трансформации сигналов в биологических системах. Поскольку в своей работе автор использовал как вновь разработанное, так и глубоко модернизированное лабораторное измерительное оборудование, то в обзоре литературы также имеются описания приборов и программ, ставших для автора основой собственных программных решений, и приборной базы, которая вдохновила автора на разработку собственных измерительных систем. Обзор литературы является великолепным справочным материалом, особенно содержащиеся в нем таблицы, в которых автор в компактной форме привел результаты сравнения числовых параметров колебаний, локализацию в биологических системах и ссылки на литературные источники. Обзор литературы содержит описание всех трех компонентов, составляющих основу подхода автора к описанию биологических систем: 1) биологические ритмы, 2) систему регистрации, 3) математический аппарат. Все необходимые сведения для понимания логики того, как автор пришел к

конкретной схеме эксперимента, выбрал конкретные биологические объекты и математический аппарат, в Обзоре литературы имеются.

Глава 2 Методы содержит описание методического обеспечения работы: сведения о работе с биологическими объектами, подготовке экспериментальных образцов. Современные научные публикации очень часто страдают от дефицита сведений об экспериментальных процедурах, из-за чего их крайне проблематично повторить. В представленной диссертации приведены исчерпывающие сведения о методическом обеспечении экспериментальных процедур. Часть описания экспериментального оборудования и использованного программного обеспечения перенесено в разделы 3.1, 3.2, Главы 3 «Результаты». По всей видимости, таким образом, автор разделил реализованные по описаниям из литературы и разработанные самостоятельно, авторские части методического обеспечения.

Глава 3 Результаты содержит результаты работы и необходимые обсуждения результатов, которые автор счел нужным привести сразу на месте. Она разделена на части, которые соответствуют поставленным задачам, и такое разделение весьма упрощает восприятие материала. Раздел 3.1 содержит описание разработанного автором оборудования, для регистрации временных рядов биологических сигналов. Автор приводит великолепные технические описания своих разработок, включая электронные и оптические схемы, фотографии готовых приборов, перечни использованных компонентов. Фактически, это готовые инструкции для повторения этих разработок. Раздел 3.2 содержит описание разработанных автором математических методов анализа временных рядов. Безусловно, эти методы основаны на имеющихся в литературе описаниях, вклад автора, заключается скорее в адаптации методов к особенностям биологических объектов. Например, метод выявления транзистентных сигналов автором адаптирован из метода, применяемого в астрофизике. Раздел 3.3 посвящен анализу динамики токов одиночных ионных каналов. В данном разделе, как нельзя лучше, представлен весь экспериментальный цикл системной биологии для биофизического исследования. Представлена математическая модель ионного канала, симуляционный эксперимент, результаты которого привели к формулированию гипотезы, которая нуждается в проверке с помощью биологического, «мокрого» эксперимента. Далее представлена разработка специального метода длительной регистрации токов одиночных каналов, экспериментальная часть с использованием живого биологического объекта, специальный метод анализа динамики тока, сравнение полученного описания природного объекта с математической моделью. Раздел 3.4 посвящен анализу динамики цитозольных концентраций сигнальных молекул, а также анализу передачи ритмических сигналов между клетками. Учитывая, что автор выбрал для этого раздела неэлектровозбудимые клетки, представленные в данном разделе результаты крайне важны. В этом разделе

также реализованы элементы системно-биологического подхода, что повышает его ценность. Раздел 3.5 посвящен анализу динамики флуоресценции фотосинтетических пигментов в растениях. Этот раздел выбивается из общего ряда исследований, сделанных на объектах животного происхождения: ионные каналы моллюсков, эндотелиоциты мышей, центральная система морских свинок. Но по подходу к организации схемы эксперимента, методам анализа, и, главное, полученным результатам и выводам, этот раздел совпадает с другими разделами результатов диссертационной работы, и усиливает ее, делая выводы работы универсальными для всей биологической науки в целом. Раздел 3.6 посвящен анализу динамики электрической активности в центральной нервной системе. Результаты, представленные в данном разделе, интересны не только своей научной, но и практической ценностью. В процессе исследования динамики локальных полевых потенциалов автор сформулировал методику выявления состояния раздражения нервной системы по динамике электрической активности.

Следует отметить, что, судя по результатам диссертационного исследования, диссертант выделяется своими разносторонними компетенциями не только в областях экспериментальной биологии и грамотного владения математическим аппаратом, но и в полупроводниковой схемотехнике и программировании.

Глава 4 Обсуждение содержит обсуждение результатов, представленных в разделах Главы 3 диссертации. Ценность данной главы заключается в том, что автор строит цельную картину процессов генерации, передачи, трансформации сигналов в сложных биологических системах. Действительно, самым удивительным фактом, является то, что в крайне нелинейных биологических объектах различного уровня организации наблюдаются хорошо локализованные в частотном диапазоне ритмы. Многие направления в биологии основаны на амплитудно-частотном анализе таких узкополосных физиологических сигналов, например, анализ электроэнцефалограмм. Основная, обсуждаемая автором гипотеза, если ее сфокусировать и кристаллизовать, состоит в том, что в биологических объектах различного уровня организации ритмические процессы есть, и они необходимы. Но биологическая система с помощью систем фильтрации, например, обсуждаемых в обзоре литературы в разделе 1.11.2, возможно, ради экономии энергии, сужает частотный диапазон ритма. Но в состоянии стресса нормальная функция фильтрации гармоник и субгармоник нарушается, что и приводит к эффектам, описанным автором для ионных каналов, клеточных популяций, сигнальных процессов в растениях и динамике локальных полевых потенциалов в центральной нервной системе.

Глава 5 содержит обобщающее всю работу заключение и выводы по работе, которые следуют из полученных автором результатов и соответствуют поставленным задачам.

В качестве дополнительных, облегчающих работу с диссертацией материалов, автор оформил список литературы с указанием цифрового идентификатора DOI для всех источников, для которых это возможно было сделать, а также списки сокращений, иллюстраций, таблиц.

Текст диссертации написан ясным научным языком, структура работы логична, работа хорошо оформлена. Сравнивая материалы диссертаций с публикациями автора, в которых изложены основные результаты работы, обращает на себя внимание то, что часть рисунков в диссертации приведены в цветном исполнении, а часть тяжеловесных и трудных для восприятия табличных данных преобразованы в диаграммы, что весьма облегчило работу с диссертацией. Также следует отметить наличие ссылок на публикации автора, как по разделам текста, так и в подписях к рисункам, что позволило быстро разобраться с источниками экспериментальных данных.

Автореферат адекватно, в необходимом и достаточном объеме отражает содержание диссертации.

Научная новизна

В диссертационной работе Асташева М.Е. новыми являются методические разработки, подходы и полученные научные результаты. В работе впервые разработан и апробирован уникальный методический подход, основанный на применении адаптированного вейвлет-биспектрального анализа для исследования нелинейной динамики и направления передачи сигналов в биологических системах различного уровня организации, ранее данный метод применялся для анализа динамики физиологических параметров в биологических объектах весьма ограниченно. В работе впервые показана успешная реализация экспериментального цикла системной биологии в биофизических, электрофизиологических и клеточных исследованиях. В работе впервые, с претензией на универсальность за счет широкого набора исследованных биологических объектов, показано значение гармоник биологических ритмов, как маркеров стресса.

Научно-практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость работы весьма высоки. Автором лично разработан уникальный комплекс аппаратных и программных средств для синхронной многоканальной регистрации и анализа временных рядов различных биофизических параметров. Разработанные методы и критерии описания сигналов имеют широкую область применения: от фундаментальных исследований в физиологии и биофизике до прикладных задач в медицине, например, для разработки

систем прогнозирования эпилептических припадков, и в сельском хозяйстве, для неинвазивной диагностики стресса у растений. Предложенные в работе теоретические положения, требующие дальнейшего экспериментального подтверждения, способны стать весьма востребованным направлением исследований, и должны быть учтены при формировании Государственных заданий профильных научных организаций. Кроме того, материалы диссертации могут быть использованы при составлении теоретических курсов для студентов ВУЗов биологического, медицинского и сельскохозяйственного направления обучения. Автором получено несколько свидетельств о регистрации программ для ЭВМ, что подтверждает практическую реализацию и готовность разработанного программного обеспечения к применению.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Основные результаты диссертации **прошли широкую апробацию** на многочисленных российских и международных конференциях. Научная продуктивность автора высока, по теме диссертации опубликовано 19 статей в уважаемых профильных российских и международных рецензируемых журналах высокого уровня. Достоверность научных результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, статистическим анализом данных, а также надежностью применяемых экспериментальных биофизических методов. Схема всех экспериментов включала в себя многократные независимые биологические повторы и контрольные испытания, что соответствует принятой в экспериментальной биофизике практике.

Выводы логично следуют из представленных в результатах данных, и соответствуют поставленным в диссертации задачам. Положения, выносимые на защиту, являются оригинальными авторскими достижениями и отражают суть научных результатов, описанных в диссертационной работе.

Замечания к работе

К тексту работы у меня имеется несколько **замечаний**:

1. На рисунках 5, 6, 8 представлены очень удачные и информативные коллажи. Однако низкое разрешение затрудняет чтение мелких деталей. Аналогичное замечание к рисункам 11, 14, 51 и некоторым другим. У этих рисунков чрезмерно снижено качество при сжатии и плохо читаются подписи осей.
2. Не все параметры модельных уравнений пояснены, например, отсутствует пояснение для I_s в системе уравнений (3). Аналогичное замечание относится и к некоторым другим математическим выражениям в диссертации, в частности, (4).

3. На странице 100 указано, что модель (3) демонстрирует бистабильное поведение и даются примеры временных реализаций модели (рис. 11), однако конкретные значения параметров модели и значения начальных условий, при которых были получены представленные временные ряды не указаны.
4. В описании модели, представленной на рисунке 12, указано, что медленные дрейфовые процессы моделируются индуктивностью, однако, такой выбор неочевиден, желательно было бы привести в тексте более подробное обсуждение.
5. На рисунке 23 представлены статистические результаты оценки жизнеспособности клеточной культуры в форме диаграмм типа Box-Whiskers. Однако в тексте не уточняется, какие статистические характеристики отражают различные ее элементы и не указан способ оценки статистической значимости различий результатов для нормо- и гипергликемии. Аналогично в тексте не указано, какая характеристика разброса отложена на графиках на рисунке 56 в виде “усов” (стандартное отклонение, дисперсия или стандартная ошибка). Аналогичные замечания относятся и к некоторым другим рисункам.
6. В таблицах 9 и 10 представлены результаты попарного анализа корреляции различных параметров модельных и природных ионных каналов, соответственно. Таблица имеет цветовую разметку. Однако в тексте отсутствуют комментарии, уточняющие смысл цветовой разметки.
7. В работе имеется некоторое количество опечаток и стилистически-неудачных решений. Например: опечатки в подписи осей абсцисс панелей рисунков 44-46; на странице 82 присутствует, по всей видимости случайно повторно вставленный рисунок 7; на рисунке 19 подписи осей сделаны на английском языке, а на рисунке 20 в аналогичной иллюстрации на русском; не единообразно используются десятичные разделители, в таблице 15 - точки, в таблице 16 - запятые.

Отмечу, однако, что высказанные замечания не умаляют положительного впечатления о диссертационной работе, не влияют на выводы диссертационного исследования.

Заключение

Тема диссертации, ее цель, задачи, положения, выносимые на защиту, и полученные результаты **полностью соответствуют паспорту заявленной специальности 1.5.2. Биофизика**. Работа является цельным исследованием, выполнена на высоком методическом уровне, отличается глубиной проработки, комплексным подходом и убедительной доказательной базой. Диссертация дает представление об огромном объеме проделанной работы и производит очень хорошее впечатление.

Диссертационная работа Асташева Максима Евгеньевича является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований динамики физиологических параметров широкого круга биологических объектов, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, важное для таких направлений биофизики, как исследование структуры и свойств ионных каналов, исследование внутриклеточной сигнализации, исследование колебательных процессов в биологии, а также технической биофизики.

Диссертация соответствует критериям, предъявляемым к докторским диссертациям (в том числе пп. 9-14), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 26.12.2023 г. № 101, 16.10.2024 г. № 1382), а ее автор, Асташев Максим Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Доктор физико-математических наук
(специальность 05.13.18 – математическое
моделирование, численные методы
и комплексы программ), профессор,
заведующий кафедрой динамического
моделирования и биомедицинской инженерии
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный
исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского

 Караваев Анатолий Сергеевич
23.12.2025

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья,
112А, VIII корпус СГУ, аудитория 114
Тел. +78452524689
E-mail: karavaevas@gmail.com

Подпись официального оппонента, Караваева Анатолия Сергеевича, профессора, доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующего кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» заверяю.

Ученый секретарь
Учёного совета ФГБОУ ВО «Саратовский национальный
исследовательский государственный университет имени
Н.Г. Чернышевского»,
к.п.п.



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации _____ Асташева Максима Евгеньевича

(Ф.И.О. соискателя)

на тему: Новые подходы к описанию динамики молекулярных комплексов, клеточных популяций и тканей

на соискание ученой степени кандидата/доктора биологических наук по специальности
1.5.2. — Биофизика.

ФИО оппонента (полностью)	Каравасев Анатолий Сергеевич
Гражданство	РФ
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	Доктор физико-математических наук, 05.13.18. — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ
Ученое звание	
Место работы	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Наименование структурного подразделения	Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии Института физики
Должность	Заведующий кафедрой
Почтовый адрес	410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83
Официальный сайт	https://www.sgu.ru/
Контактный телефон	+7 927 113-27-92
E-mail	karavaevas@gmail.com
Дополнительные сведения	

Список основных публикаций за последние 5 лет по теме диссертации соискателя:

1. Borovkova E. I., Hramkov A. N., Dubinkina E. S., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Ishbulatov Y. M., Kurbako A. V., Karavaev A. S., Prokhorov M. D. Biomarkers of the psychophysiological state during the cognitive tasks estimated from the signals of the brain, cardiovascular and respiratory systems // The European Physical Journal Special Topics. — 2023. — Т. 232, № 5. — С. 625-633. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-022-00734-z>
2. Borovkova E. I., Ponomarenko V. I., Karavaev A. S., Dubinkina E. S., Prokhorov M. D. Method of Extracting the Instantaneous Phases and Frequencies of Respiration from the Signal of a Photoplethysmogram // Mathematics. — 2023. — Т. 11, № 24. <https://doi.org/10.3390/math11244903>
3. Ishbulatov Y. M., Gridnev V. I., Ponomarenko V. I., Ezhov D. M., Prokhorov M. D., Kiselev A. R., Karavaev A. S. Problem of power spectra estimation in application to the analysis of heart rate variability // The European Physical Journal Special Topics. — 2023. — Т. 232, № 5. — С. 615-624. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-022-00731-2>
4. Ishbulatov Y. M., Kurbako A. V., Vahlaeva A. M., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Karavaev A. S., Penzel T. Simulating the differences in directional cardiorespiratory coupling in the awake state and different stages of sleep using a comprehensive mathematical model // The European Physical Journal Special Topics. — 2024. — Т. 233, № 3. — С. 569-577. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01085-z>
5. Kiselev A. R., Posnenkova O. M., Karavaev A. S., Shvartz V. A., Novikov M. Y., Gridnev V. I. Frequency-Domain Features and Low-Frequency Synchronization of Photoplethysmographic Waveform Variability and Heart Rate Variability with Increasing Severity of Cardiovascular Diseases // Biomedicines. — 2024. — Т. 12, № 9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092088>

6. Kurbako A. V., Hramkov A. N., Borovkova E. I., Dubinkina E. S., Ishbulatov Y. M., Ponomarenko V. I., Karavaev A. S., Prokhorov M. D. A Hardware–Software Complex for Diagnostics of a Human Being’s Psychophysiological State during the Solution of Cognitive Tasks // Technical Physics Letters. – 2024. – T. 50, № 3. – С. 261-267. <https://doi.org/10.1134/s1063785024700366>
7. Kurbako A. V., Ishbulatov Y. M., Vahlaeva A. M., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. Mathematical models of the electrocardiogram and photoplethysmogram signals to test methods for detection of synchronization between physiological oscillatory processes // The European Physical Journal Special Topics. – 2024. – T. 233, № 3. – С. 559-568. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01050-w>
8. Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Runnova A. E., Borovkova E. I., Yu. M. I., Hramkov A. N., Kulminskiy D. D., Semenova N. I., Sergeev K. S., Slepnev A. V., Yu. S. E., Zhuravlev M. O., Fedosov I. V., Shirokov A. A., Blokhina I. A., Dubrovski A. I., Terskov A. V., Khorovodov A. P., Ageev V. B., Elovenco D. A., Evsukova A. S., Adushkina V. V., Telnova V. V., Postnov D. E., Penzel T. U., Kurths J. G. EEG biomarkers of activation of the lymphatic drainage system of the brain during sleep and opening of the blood-brain barrier // Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2023. – T. 21. – С. 758-768. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.12.019>
9. Skazkina V. V., Mureeva E. N., Ishbulatov Y. M., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Hramkov A. N., Ezhov D. M., Kurbako A. V., Panina O. S., Chernenkov Y. V., Kiselev A. R. Cross-Recurrence Quantification Of Cardiovascular Signals In Newborns Is A Sensitive Marker Of Health Status // Russian Open Medical Journal. – 2024. – T. 13, № 2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2024.0203>

Официальный оппонент:

Каравасев Анатолий Сергеевич

06.10.2025

профессор, доктор физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112А, VIII корпус СГУ, аудитория 114

Тел. +78452524689

E-mail: karavaevas@gmail.com

Подпись официального оппонента, Каравасева Анатолия Сергеевича, профессора, доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующего кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» заверяю.

Ученый секретарь
Учёного совета СГУ,
К.П.Н.

