

Форма «Т». Титульный лист заявки в Российский научный фонд
Конкурс 2019 года «Проведение фундаментальных научных исследований и
поисковых научных исследований отдельными научными группами»

Название проекта Комплексное исследование механизмов транспорта веществ в паренхиме и жидкостях мозга в динамике цикла «сон-бодрствование» как новое направление в разработке фармакологических воздействий на мозг		Номер проекта <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">19-15-00201</div> 
		Код типа проекта: ОНК(2019)
		Отрасль знания: 05
		Основной код классификатора: 05-602 Дополнительные коды классификатора: 01-205 01-213
		Код ГРНТИ 34.17
Фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя проекта: Постнов Дмитрий Энгелевич		Контактные телефон и e-mail руководителя проекта: +79272783870, postnov@info.sgu.ru
Полное и сокращенное наименование организации, через которую должно осуществляться финансирование проекта: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" Саратовский университет, ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского"		
Объем финансирования проекта в 2019 г. 6000 тыс. руб.	Год начала проекта: 2019	Год окончания проекта: 2021
Фамилии, имена, отчества (при наличии) основных исполнителей (полностью)	Лаврова Анастасия Игоревна Постников Евгений Борисович Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна <i>(руководитель проекта в данной графе не указывается)</i>	
Гарантирую, что при подготовке заявки не были нарушены авторские и иные права третьих лиц и/или имеется согласие правообладателей на представление в Фонд материалов и их использование Фондом для проведения экспертизы и для обнародования (в виде аннотаций заявок).		
Подпись руководителя проекта _____/Д.Э. Постнов/ Подпись руководителя организации* <small>* Либо уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа. В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. - руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации. Непредставление копии распорядительного документа или доверенности в случае подписания формы уполномоченным представителем организации, а также отсутствие расшифровки подписи, является основанием недопуска заявки к конкурсу.</small> _____/_____ <div style="text-align: right;">Печать (при наличии) организации</div>		Дата регистрации заявки 12.11.2018 г.

Форма 1. Сведения о проекте

1.1. Название проекта

на русском языке

Комплексное исследование механизмов транспорта веществ в паренхиме и жидкостях мозга в динамике цикла «сон-бодрствование» как новое направление в разработке фармакологических воздействий на мозг

на английском языке

Multi-modal study of transport mechanisms of substances and fluids in the brain parenchyma during sleep-wake cycle as a new approach in drug delivery

1.2. Приоритетное направление развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, критическая технология

Указывается согласно перечню (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года №899) в случае, если тематика проекта может быть отнесена к одному из приоритетных направлений, а также может внести вклад в развитие критических технологий Российской Федерации.

4. Науки о жизни.

4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.

Направление из Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (при наличии)

Утверждена Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

НЗ Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)

1.3. Ключевые слова (приводится не более 15 терминов)

на русском языке

дренаж тканей мозга, лимфатическая система, нейроваскулярная единица, сон-бодрствование, нелинейная диффузия в неоднородных средах

на английском языке

brain drainage, lymphatic system, neurovascular unit, sleep-wake, nonlinear diffusion in inhomogeneous media

1.4. Аннотация проекта (объемом не более 2 стр.; в том числе кратко – актуальность решения указанной выше научной проблемы и научная новизна)

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

Недавний прогресс в исследованиях физиологии мозга обозначил важность выявления и уточнения конкретных механизмов и характеристик процессов перемещения церебральных жидкостей и сопряженного с ним транспорта веществ различной молекулярной массы, с одной стороны, и функционирования клеточных структур мозга, с другой. Становится все более ясно, что различные, казалось бы, процессы, такие, как выведение из паренхимы мозга вредных метаболитов, авторегуляция мозгового кровотока соответственно нейронной активности, модуляция состояния гематоэнцефалического барьера, изменения мозговой активности в ходе цикла «сон-бодрствование» – опосредованы одной и той же многофункциональной «клеточной машиной», включающей в себя нейроны коры, тесно связанные с ними глиальные клетки – астроциты, а также капилляры, артериолы и вены сосудистой сети.

В силу тесных функциональных и пространственных связей между упомянутыми компонентами, их отдельное изучение, как экспериментальное, так и теоретико-модельное, имеет ограниченную ценность. Недавние публикации в мировой научной печати показывают, что, например, астроциты меняют свое состояние в зависимости от ионного состава межклеточного пространства даже в отсутствие нейронной активности и сами, в свою очередь, регулируют цикл «сон-бодрствование». В свою очередь, процессы доставки и дренажа веществ в паренхиме существенно определяются текущим объемом межклеточного пространства, который, как оказывается, может быстро изменяться в зависимости от текущей активности клеточных структур.

За последние 6 лет бурные научные дискуссии развернулись вокруг еще одного компонента этой системы – механизмов и направленности транспорта различных веществ в паренхиму мозга и из нее. Для объяснения результатов по быстрому (существенно быстрее чем при классической диффузии) транспорту молекулярных маркеров от оболочек в ткани мозга был предложен так называемый «лимфатический» механизм. Существенная часть этой гипотезы – представления о характере и движущих силах перемещения веществ в периваскулярном (околососудистом) пространстве. Именно эта часть лимфатической гипотезы инициировала бурную научную дискуссию, от итогов которой

зависят не только фундаментальное понимание физиологии мозга, но и прогресс в важных прикладных задачах, в таких как определение преимущественного направления дрейфа веществ, преодолевших гематоэнцефалический барьер и оптимального времени для этих процессов.

Предлагаемый проект направлен на интеграцию новых данных по физиологии клеток паренхимы мозга, по механизмам и паттернам авторегуляции мозгового кровотока, а также по путям и характеристикам транспорта веществ в паренхиме, в форме комплексного теоретико-модельного описания функциональных взаимоотношений указанных выше структурных компонентов. Экспериментальная часть проекта предполагает целенаправленное получение новых данных по направлению и интенсивности транспорта флуоресцентных красителей в паренхиме с применением новой технологии биофотоники, основанной на эффекте фото-индуцированного усиления флуоресценции, а также исследование взаимосвязи этого транспорта с циклом “сон-бодрствование” и модуляцией относительного объема межклеточного пространства.

на английском языке

Recent progress in studies of the physiology of the brain has highlighted the importance of identifying and refining specific mechanisms and characteristics of the processes of movement of cerebral fluids and the transport of substances of various molecular weights, on the one hand, and the functioning of the cellular structures of the brain, on the other. There is the increasing evidence that various seemingly different processes, such as removing harmful metabolites from the brain parenchyma, autoregulation of cerebral blood flow by neural activity, modulation of the blood-brain barrier, changes in brain functions during the sleep-wake cycle, are mediated by one and the same multifunctional “cellular machine”, which includes neurons of the cortex, closely related glial cells - astrocytes, as well as capillaries, arterioles, and venules of the vascular network.

Due to the close functional and spatial relationships between these components, their separate study, both experimental and computational, has limited value. Recent publications in top-rated journals show that, for example, astrocytes change their state depending on the ionic composition of the extracellular space even in the absence of neural activity, and regulate the “sleep-wake” cycle. In turn, the processes of delivery and drainage of substances in the parenchyma are substantially determined by the current volume of the intercellular space, which, as it turns out, can quickly change depending on the current activity of cellular structures.

Over the past 6 years, intensive scientific discussions have developed around another component of this system - the mechanisms and direction of transport of various substances into and out of the brain parenchyma. To explain the results on the rapid (significantly faster than by means of classical diffusion) transport of molecular markers from the membranes into the brain tissue, a so-called “glymphatic” mechanism was proposed. An essential part of this hypothesis is ideas about the nature and driving forces of the movement of substances in the perivascular space. It is this part of the glymphatic hypothesis that initiated intensive discussion, the results of which depend not only on a fundamental understanding of brain physiology, but also on progress in important applied problems, such as determining the main direction of the drift of substances that have overcome the blood-brain barrier and the optimal time for these processes.

The proposed project is aimed at integrating new data on the physiology of brain parenchyma cells, on mechanisms and patterns of cerebral blood flow autoregulation, as well as on the pathways and characteristics of substance transport in the parenchyma, in the form of a comprehensive model description of the functional relationships of the above structural components. The experimental part of the project involves the obtainment of new data on the direction and intensity of transport of fluorescent dyes in the parenchyma using new technology of biophotonics based on the photo-induced fluorescence enhancement, as well as the study of the relationship of this transport to the sleep-wake cycle and modulation of the relative volume of intercellular space.

1.5. Ожидаемые результаты и их значимость (указываются ожидаемые результаты и их научная и общественная значимость (оценка соответствия запланированных результатов мировому уровню исследований, возможность практического использования запланированных результатов проекта в экономике и социальной сфере))

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

В ходе выполнения проекта, будут:

- разработаны новые методы неинвазивного фотодинамического обратимого повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с описанием количественных и качественных изменений в функциях ГЭБ у мышей;
- получены новые научные данные о функциональной взаимосвязи между открытием ГЭБ и активацией мозгового дренажа и лимфатического очищения от соединений, пересекающих ГЭБ и накапливающихся в тканях мозга мышей;

- разработано теоретико-модельное описание процесса транспорта высоко- и низко-молекулярных соединений с мозговыми жидкостями в периваскулярной области после их прохождения через ГЭБ;
- получены новые научные данные о циркадных изменениях в проницаемости ГЭБ и его устойчивости к повреждающим воздействиям;
- разработан новый метод неинвазивной доставки липосом и лекарственных препаратов (на примере флуоресцентного глибенкламида) в ткани мозга в условиях ночного повышения проницаемости ГЭБ;
- разработаны вычислительные модели процессов изменения объема межклеточного пространства паренхимы при изменении ее ионного состава и в зависимости от уровня нейронной активности в цикле «сон-бодрствование»;
- разработана и внедрена в исследовательскую практику новая разновидность метода молекулярной метки, основанная на эффекте фото-индуцированного увеличения светимости флуоресцентного красителя Evance Blue и позволяющая одномоментный многоточечный анализ картины его смещения в исследуемой области;
- развиты теоретические представления о механизмах и характеристиках процесса распространения веществ различной молекулярной массы через межклеточное пространство паренхимы мозга;

По научной значимости, все перечисленные выше ожидаемые результаты соответствуют мировому уровню исследований в данной области. Несмотря на фундаментальный характер исследования, новые знания об особенностях процесса транспорта веществ после прохождения ими ГЭБ имеют существенное прикладное значение, как для дальнейшей разработки методов экспресс-оценки состояния ГЭБ, так и для разработки нового метода доставки препаратов в «спящий» мозг.

на английском языке

In the course of the project, there will be:

- new methods for non-invasive photodynamic reversible increase in the blood-brain barrier (BBB) permeability with a description of the quantitative and qualitative changes in the BBB functions in mice will be developed;
- new scientific data about the functional relationship between the BBB opening and activation of brain drainage and lymphatic clearance from molecules, which crossed the BBB and accumulated in the brain tissues in mice will be obtained;
- a model-theoretical description of the process of transporting high- and low-molecular compounds with cerebral fluids in the perivascular region after their passage through the BBB will be developed;
- new scientific data on circadian changes in the BBB permeability and its resistance to damaging effects will be obtained.
- the new method of non-invasive delivery of liposomes and drugs (on the example of fluorescent glibenclamide) to the brain tissues in the conditions of night increase of the BBB permeability will be developed.
- computational models of processes for changing the volume of the intercellular space of the parenchyma when its ion composition changes and depending on the level of neural activity in the sleep-wake cycle will be developed;
- a new kind of molecular labeling method will be developed and introduced into research practice, based on the effect of a photo-induced increase in the luminosity of the fluorescent dye Evance Blue and allowing single-step multipoint analysis of the pattern of its displacement in the studied area;
- a theoretical framework will be developed on understanding of the mechanisms and characteristics of the process of distribution of substances of different molecular weight through the intercellular space of the brain parenchyma;

By scientific significance, all of the above expected results correspond to the world level of research in this area. Despite the fundamental nature of the study, new knowledge about the features of the process of transport of substances after they pass the BBB have significant practical significance, both for the further development of methods for express-assessing the state of the BBB and for developing a new method for delivering drugs to the dormant brain.

1.6. В состав научного коллектива будут входить:

Несоответствие состава научного коллектива (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 12 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

9 исполнителей проекта (включая руководителя),

В соответствии с требованиями пункта 12 конкурсной документации от 4 до 10 человек. Вне зависимости от того, в трудовых или гражданско-правовых отношениях исполнители состоят с организацией.

в том числе

5 исполнителей в возрасте до 39 лет включительно,

из них:

3 очных аспирантов, адъюнктов, интернов, ординаторов, студентов.

1.7. Планируемый состав научного коллектива с указанием фамилий, имен, отчеств (при наличии) членов коллектива, их возраста на момент подачи заявки, ученых степеней, должностей и основных мест работы, формы отношений с организацией (трудовой договор, гражданско-правовой договор) в период реализации проекта

1. Постнов Дмитрий Энгелевич, 57 лет, доктор физико-математических наук, начальник отдела научных исследований No2 управления научной деятельности, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
2. Семякина-Глушковская Оксана Валерьевна, 43 года, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
3. Постников Евгений Борисович, 41 год, доктор физико-математических наук, профессор ФГБОУ ВО "Курский государственный университет" (трудовой договор);
4. Лаврова Анастасия Игоревна, 40 лет, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ "СПбНИИ фтизиопульмонологии" МЗРФ (трудовой договор);
5. Курочкин Максим Андреевич, 29 лет, инженер учебной лаборатории атомной физики, квантовой электроники и спектроскопии, м.н.с. отдела научных исследований No2 управления научной деятельности ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
6. Стюхина Елена Сергеевна, 26 лет, м.н.с. отдела научных исследований No2 управления научной деятельности ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
7. Цой Мария Олеговна, 29 лет, аспирант кафедры оптики и биофотоники физического факультета, м.н.с. отдела научных исследований No2 управления научной деятельности ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
8. Намыкин Антон Александрович, 26 лет, аспирант кафедры оптики и биофотоники физического факультета, м.н.с. отдела научных исследований No2 управления научной деятельности ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор);
9. Мамедова Айсель Тофик кызы, 23 года, магистрант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, лаборант-исследователь отдела научных исследований No2 управления научной деятельности ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (трудовой договор).

Соответствие профессионального уровня членов научного коллектива задачам проекта

Руководитель проекта д.ф.-м.н. Постнов Д.Э. имеет опыт руководства междисциплинарными научными проектами (за последние 5 лет – 5 проектов: 2 НИР при поддержке Минобразования, 2 – РФФИ, 1 – РНФ No 16-15-10252) на стыке физики нелинейных систем, нейрофизиологии, физиологии сосудов и биофотоники. Он имеет необходимый научный и методический опыт в области исследования сложных хаотических и стохастических систем (монографии: Mosekilde, E., Maistrenko, Y., & Postnov, D. (2002). Chaotic synchronization: applications to living systems. World Scientific; Balanov, A., Janson, N., Postnov, D., & Sosnovtseva, O. (2008). Synchronization: from simple to complex. Springer Science & Business Media). Его роль в проекте – координировать разработку теоретических моделей транспорта в паренхиме и постановку экспериментальных исследований (включая разработку методов) для их верификации, а также непосредственная разработка моделей нейроваскулярных связей и авторегуляции объема астроцитов.

Основной исполнитель проекта д.б.н. Семякина-Глушковская О.В. является лидером сильного научного коллектива в области экспериментальной физиологии, руководитель и исполнитель значительного числа НИР, в том числе – руководитель проектов РНФ No 14-15-00128, 2014-2016гг. и No 17-15-01263, 2017-2019 гг. В проекте обеспечивает все работы по экспериментам на животных и анализ результатов стандартными физиологическими методами.

Основной исполнитель проекта д.ф.-м.н. Постников Е.Б. – физик-теоретик, известный специалист в области исследования процессов диффузии в неоднородных средах и в области специальных применений вейвлет-анализа для анализа нестационарных и сильно зашумленных сигналов. В проекте отвечает за разработку теоретического описания процесса перемещения молекул по межклеточному пространству паренхимы и за разработку математических моделей транспорта, зависящего от пульсаций сосудов.

Основной исполнитель к.б.н. Лаврова А.И. 11 октября 2018г. успешно защитила докторскую диссертацию по биофизике на тему «Метод доминантного параметра в моделировании и анализе динамики биологических осцилляторов», является специалистом в разработке и исследовании математических моделей живых систем. В области проекта отвечает за разработку математических моделей сетевого взаимодействия клеточных слоев и сопутствующей модуляции межклеточного объема.

Исполнитель проекта аспирант Намыкин Антон Александрович, непосредственный соавтор и разработчик новой методики исследования на основе впервые обнаруженного (Namykin A. A. et al., Journal of biophotonics. – 2018. – С. e201700343.) эффекта ФИУФ – фото-индуцированного усиления флуоресценции красителя Evance Blue. В рамках проекта обеспечивает развитие и применение данного метода биофотоники, включая разработку методик

многоточечной и решеточной активации паттернов светимости.

Исполнители проекта м.н.с. Курочкин М.А. и асп. Цой М.О. обеспечивают выполнение задач анализа динамики потоков и клеточного объема по записанным в ходе эксперимента видеоданным, что соответствует их научной специализации.

Исполнители проекта м.н.с. Стюхина Е.С. и студентка магистратуры, лаб.-исс. Мамедова А.Т. обеспечивают непосредственное проведение экспериментальных исследований на мозге лабораторных животных, что соответствует их исследовательской квалификации.

1.8. Планируемый объем финансирования Фондом проекта по годам (указывается в тыс. рублей):

Несоответствие планируемого объема финансирования проекта (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 10 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

2019 г. - 6000 тыс. рублей,

2020 г. - 6000 тыс. рублей,

2021 г. - 6000 тыс. рублей.

1.9. Научный коллектив по результатам проекта в ходе его реализации предполагает опубликовать в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях не менее

18 публикаций,

из них

15 в изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus).

Приводятся данные за весь период выполнения проекта. Уменьшение количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) по сравнению с порогом, установленным в п. 16.2 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

Информация о научных изданиях, в которых предполагается опубликовать результаты проекта, в том числе следует указать в каких базах индексируются данные издания - «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus), РИНЦ, иные базы, а также указать тип публикации - статья, обзор, тезисы, монография, иной тип

Научные статьи планируется опубликовать в следующих журналах:

Cerebral Blood Flow and Metabolism (IF = 6.045), Brain Research (IF = 3.125), Stroke (IF = 6.251), PlosOne (IF = 4.411), Journal of Biophotonics (IF = 4.240), Biomedical Optics Express (IF = 3.337), Frontiers in Neuroscience (IF = 3.267), Physiological Measurements (IF = 2.625), Journal of Biomedical Optics (IF = 2.859), Frontiers in Physiology (IF = 4.134), Journal of Innovative Optical Health Science (IF = 2.01), CHAOS (IF=2.4), Physical Review E (IF=2.36).

Всего статей в журналах первого и второго квартиля по Web of Science или JCI – не менее 9 статей, полнотекстовых статей в журналах 3-4 квартиля и трудах конференций, индексируемых Web of Science и/или Scopus – не менее 6. Из указанного общего числа – планируются 2 обзорные статьи и 16 научных статей.

Планируется участие в российских и международных конференциях не менее 3-5 раз в год с публикацией тезисов.

1.10. Число публикаций членов научного коллектива, опубликованных в период с 1 января 2014 года до даты подачи заявки,

179, из них

173 – опубликованы в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или в Scopus.

1.11. Планируемое участие научного коллектива в международных коллаборациях (проектах) (при наличии)

Все перечисленные ниже научные коллаборации ведутся по смежным тематикам независимо от заявки на данный проект, в их рамках не возникнет выполнение задач проекта за счет стороннего финансирования.

Семякина-Глушковская О.В. работает также в Хуажонском университете оптики и высоких технологий в медицинском центре биофотоники (Ухань, Китай). Тематика сотрудничества -- исследования методов применения двух-фотонной микроскопии и технологий оптического просветления для неинвазивного изучения кровотока и лимфотока.

Семякина-Глушковская О.В. будет проводить исследования по применению методик МРТ на базе Южно-Мексиканского университета США, между которым и СГУ заключено соглашение о проведении совместных исследований (Альбукерке, США).

Постнов Д.Э., Постников Е.Б. и Лаврова А.И. имеют многолетние научные связи в группе стохастических систем института физики Гумбольдского университета, г Берлин, Германия.

Постнов Д.Э. также планирует развивать начатое в 2018 научное сотрудничество по смежной с проектом тематике

(нейрофизиология и моделирование динамики цикла "сон-бодрствование") с группой под руководством Prof. Peter Robinson, Сиднейский университет, Австралия.

Руководитель проекта подтверждает, что

- все члены научного коллектива (в том числе руководитель проекта) удовлетворяют пунктам 6, 7, 13 конкурсной документации;
- на весь период реализации проекта он будет состоять в трудовых отношениях с организацией;
- при обнародовании результатов любой научной работы, выполненной в рамках поддержанного Фондом проекта, он и его научный коллектив будут указывать на получение финансовой поддержки от Фонда и организацию, а также согласны с опубликованием Фондом аннотации и ожидаемых результатов поддержанного проекта, соответствующих отчетов о выполнении проекта, в том числе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»;
- помимо гранта Фонда проект не будет иметь других источников финансирования в течение всего периода практической реализации проекта с использованием гранта Фонда;
- проект не является аналогичным по содержанию проекту, одновременно поданному на конкурсы научных фондов и иных организаций;
- проект не содержит сведений, составляющих государственную тайну или относимых к охраняемой в соответствии с законодательством Российской Федерации иной информации ограниченного доступа;
- доля членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно в общей численности членов научного коллектива будет составлять не менее 50 процентов в течение всего периода практической реализации проекта;
- в установленные сроки будут представляться в Фонд ежегодные отчеты о выполнении проекта и о целевом использовании средств гранта.

Подпись руководителя проекта _____/Д.Э. Постнов/

Форма 2. Сведения о руководителе и основных исполнителях проекта

собираются автоматически (частично) на основе анкетных данных руководителя и исполнителей, подтвердивших свое участие. Список исполнителей формируется в "Форме Т"

Форма 2. Сведения о руководителе

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Постнов Дмитрий Энгелевич

на английском языке фамилия и инициалы

Postnov D.E.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.
6701529442

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

17.05.1961

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Доктор физико-математических наук, 2001

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии), участие в оргкомитетах или программных комитетах известных международных конференций, иной опыт организации международных мероприятий

Диплом почетного профессора Chungbuk National University (университет провинции университета Чонгбук, Южная Корея), 2000 г.

Диплом Министерство образования Российской Федерации, за научное руководство студенческой работой, отмеченной медалью Министерства образования РФ, 2000 г.

Диплом III степени и бронзовая медаль, VII Саратовский салон изобретений, инвестиций и инноваций, за проект "БиоМод" - программный комплекс для обучения и исследований в биологии и физике, 2012 г.

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

Руководитель проекта может на момент подачи заявки не являться работником организации, но, в случае победы в конкурсе, должен заключить с ней трудовой договор. В случае, если руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

начальник отдела, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (Саратовский университет, ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского", Саратовская обл)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

математическое моделирование, сосудистый тонус, кортикальная депрессия, нейроваскулярная связь, микроциркуляция, спекл-визуализация

на английском языке

mathematical modeling, vascular tone, spreading cortical depression, neurovascular coupling, microcirculation, speckle-imaging

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

01-205 01-213 05-602

2.9. Перечень публикаций руководителя проекта, опубликованных в период с 1 января 2014 года до даты подачи заявки, подтверждающий выполнение условия пункта 9 конкурсной документации

Достаточно привести ссылки на публикации в количестве, равном установленному в конкурсной документации порогу. В случае представления публикации в изданиях, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus), входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по Scopus SJR (принадлежность издания к Q1 определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>), данная статья в настоящем пункте указывается как одна публикация, но учитывается как две публикации. При этом необходимо указать на принадлежность издания к Q1 и на год принадлежности издания к Q1. Несоответствие количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы или отсутствие информации о принадлежности издания к Q1), приводимое в перечне и/или численно в строке ниже, требованиям пункта 9 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу в соответствии с подпунктом «е» пункта 21 конкурсной документации.

на английском языке

1. Brazhe A. et al. Sodium – calcium exchanger can account for regenerative calcium entry in thin astrocyte processes //Frontiers in cellular neuroscience. – 2018. – Т. 12. – С. 250.
(Journal IF: 4.555, ref.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154700> , quartile Q1 JCR at the date of publication)
2. Verisokin, A. Y., Verveiko, D. V., Kuryshovav, E. A., & Postnov, D. E. (2018). Noise-sustained patterns in a model of volume-coupled neural tissue. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106326.
(: 2.415, ссылка: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30384648>, quartile Q1 JCR at the date of publication.)
3. Brazhe, A. R., Postnov, D. E., & Sosnovtseva, O. (2018). Astrocyte calcium signaling: Interplay between structural and dynamical patterns. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106320.
(Journal IF: 2.415, ref.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30384660>, quartile Q1 JCR at the date of publication)
4. Verisokin A. Y., Verveiko D. V., Postnov D. E. Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression //Physical Review E. – 2017. – Т. 96. – №. 6. – С. 062409.
(Journal IF: 2.366, ref.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347421>, quartile Q1 JCR at the date of publication)
5. Postnikov E. B., Stiukhina E. S., Postnov D. E. A fast memory-saving method for the Morlet wavelet-based transform and its application to in vivo assessment of microcirculation dynamics //Applied Mathematics and Computation. – 2017. – Т. 305. – С. 251-261.
(Journal IF: 1.738, ref.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0096300317301042>)
6. Maximenko, V. A., Hramov, A. E., Koronovskii, A. A., Makarov, V. V., Postnov, D. E., & Balanov, A. G. (2017). Lyapunov analysis of the spatially discrete-continuous system dynamics. Chaos, Solitons & Fractals, 104, 228-237.
(Journal IF: 1.455, ref.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077917303508>, quartile Q1 JCR at the date of publication)
7. A. Yu. Verisokin, D. V. Verveiko, D. E. Postnov. The minimalistic mathematical model of the cerebral blood flow effects during cortical spreading depression // BMC Neuroscience. -2017. -V.18 (Suppl.1):O122.
(Journal IF: 2.312, ref.: <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-017-0370-3>)
8. D. V. Verveiko, A. R. Brazhe, A. Yu. Verisokin, D. E. Postnov. Modelling of calcium waves in astrocytic networks induced by neural activity // BMC Neuroscience. - 2017. - V. 18 (Suppl.1):P210
(Journal IF: 2.312, ref.: <https://istina.msu.ru/conferences/presentations/87644356/>)
9. Postnov, D. D., Marsh, D. J., Postnov, D. E., Braunstein, T. H., Holstein-Rathlou, N. H., Martens, E. A., & Sosnovtseva, O. (2016). Modeling of kidney hemodynamics: probability-based topology of an arterial network. PLoS computational biology, 12(7), e1004922 .
(Journal IF : 4.54, ref.: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1004922>, quartile Q1 JCR at the date of publication)
10. D.E. Postnov, A.Y. Neganova, O.V. Sosnovtseva, N.-H. Holstein-Rathlou, J.C. Brings Jacobsen, "Conducted Vasoreactivity: the Dynamical Point of View", Bull Math Biol (2015) 77:230–249, DOI 10.1007/s11538-014-0058-0
(Journal IF : 1.39, ref.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583354>)

11. Dmitry Postnov, Niels-Henrik Holstein-Rathlou, Olga Sosnovtseva, Dmitry Postnov, Anthony Wexler, Douglas Rowland and Donald Marsh "Renal Arterial Network Structure by Computed Tomography, and Nephron-Arterial Interactions", FASEB J. April 2015 vol. 29 no. 1 Supplement 808.10.

(Journal IF: 5.435, ref.: https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.29.1_supplement.808.10)

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

Перечень содержит 17 публикаций в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection, Scopus.

Перечень содержит 6 публикаций в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по Scopus SJR.

Принадлежность издания к Q1 определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>.

2.10. Основные научные результаты руководителя проекта за период с 1 января 2014 года *(результаты должны подтверждаться сведениями из заявки, например - публикациями) на русском языке*

Основные научные результаты за последние 5 лет получены в следующих направлениях:

1. Разработка математических и вычислительных моделей процесса авторегуляции кровотока в части клеточных механизмов, управляющих изменением сосудистого тонуса (Postnov, D. D., Marsh, D. J., Postnov, D. E., Braunstein, T. H., Holstein-Rathlou, N. H., Martens, E. A., & Sosnovtseva, O. (2016). Modeling of kidney hemodynamics: probability-based topology of an arterial network. PLoS computational biology, 12(7), e1004922.; D.E. Postnov, A.Y. Neganova, O.V. Sosnovtseva, N.-H. Holstein-Rathlou, J.C. Brings Jacobsen "Conducted Vasoreactivity: the Dynamical Point of View", Bull Math Biol (2015) 77:230–249, doi: 10.1007/s11538-014-0058-0.)

2. Процессы формирования и распространения физиологически экстремальных состояний нервной ткани коры мозга (корковая депрессия, волны самоподдерживающейся деполяризации);

(Verisokin, A. Y., Vervevko, D. V., Kuryshovav, E. A., & Postnov, D. E. (2018). Noise-sustained patterns in a model of volume-coupled neural tissue. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106326.; Verisokin A. Y., Vervevko D. V., Postnov D. E. Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression //Physical Review E. – 2017. – Т. 96. – №. 6. – С. 062409.; Maximenko, V. A., Hramov, A. E., Koronovskii, A. A., Makarov, V. V., Postnov, D. E., & Balanov, A. G. (2017). Lyapunov analysis of the spatially discrete-continuous system dynamics. Chaos, Solitons & Fractals, 104, 228-237.; A. Yu. Verisokin, D. V. Vervevko, D. E. Postnov. The minimalistic mathematical model of the cerebral blood #flow effects during cortical spreading depression // BMC Neuroscience. -2017. -V.18 (Suppl.1):O122.)

3. Моделирование активности и кооперативной динамики глиальных клеток мозга - астроцитов.

(Brazhe A. et al. Sodium – calcium exchanger can account for regenerative calcium entry in thin astrocyte processes //Frontiers in cellular neuroscience. – 2018. – Т. 12. – С. 250.; Brazhe, A. R., Postnov, D. E., & Sosnovtseva, O. (2018). Astrocyte calcium signaling: Interplay between structural and dynamical patterns. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106320.; D. V. Vervevko, A. R. Brazhe, A. Yu. Verisokin, D. E. Postnov. Modelling of calcium waves in astrocytic networks induced by neuralactivity // BMC Neuroscience. - 2017. - V. 18 (Suppl.1):P210)

Текущий фокус научных интересов - интеграция в единый исследовательский инструмент физиологически обоснованных вычислительных моделей процессов в паренхиме мозга, включая взаимодействия в нейроваскулярной единице, сетевую динамику астроцитов и пространственные паттерны сосудистых реакций.

Помимо основных публикаций, перечисленных выше, результаты указанной работы также отражены в следующих РИД:

1. Постнов Д.Э., Постников Е.Б., "Локализатор нарушений барьерной функции сосудов", Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018660761, приоритет от 08 августа 2018 г. Дата гос.регистрации 28.08.2018

2. Постнов Д.Э., Стюхина Е.С., "VascuNet", Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ No 2017661135 от 04.10.2017.

3. Постнов Д.Э., Бриль Г.Е., Майсков И.И., "Анализатор структуры фаций, полученных методом клиновидной дегидратации "FEXP", Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014610910, приоритет от 21 ноября 2013г. Дата госрегистрации 20.01.2014

The main scientific results for the last 5 years were obtained on the following research topics:

1. Development of mathematical and computational models of the process of autoregulation of blood flow in terms of cellular mechanisms that control the change in vascular tone: (Postnov, D. D., Marsh, D. J., Postnov, D. E., Braunstein, T. H., Holstein-Rathlou, N. H., Martens, E. A., & Sosnovtseva, O. (2016). Modeling of kidney hemodynamics: probability-based topology of an arterial network. PLoS computational biology, 12(7), e1004922.; D.E. Postnov, A.Y. Neganova, O.V. Sosnovtseva, N.-H. Holstein-Rathlou, J.C. Brings Jacobsen "Conducted Vasoreactivity: the Dynamical Point of View", Bull Math Biol (2015) 77:230–249, doi: 10.1007/s11538-014-0058-0.)
2. The processes of formation and spread of physiologically extreme states of the nervous tissue of the cerebral cortex (cortical depression, waves of self-sustaining depolarization);
(Verisokin, A. Y., Vervevko, D. V., Kuryshovav, E. A., & Postnov, D. E. (2018). Noise-sustained patterns in a model of volume-coupled neural tissue. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106326.; Verisokin A. Y., Vervevko D. V., Postnov D. E. Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression //Physical Review E. – 2017. – Т. 96. – №. 6. – С. 062409.; Maximenko, V. A., Hramov, A. E., Koronovskii, A. A., Makarov, V. V., Postnov, D. E., & Balanov, A. G. (2017). Lyapunov analysis of the spatially discrete-continuous system dynamics. Chaos, Solitons & Fractals, 104, 228-237.;A. Yu. Verisokin, D. V. Vervevko, D. E. Postnov. The minimalistic mathematical model of the cerebral blood flow effects during cortical spreading depression // BMC Neuroscience. -2017. -V.18 (Suppl.1):O122.)
3. Modeling the activity and cooperative dynamics of the glial cells of the brain - astrocytes: (Brazhe A. et al. Sodium–calcium exchanger can account for regenerative calcium entry in thin astrocyte processes //Frontiers in cellular neuroscience. – 2018. – Т. 12. – С. 250.; Brazhe, A. R., Postnov, D. E., & Sosnovtseva, O. (2018). Astrocyte calcium signaling: Interplay between structural and dynamical patterns. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 28(10), 106320.; D. V. Vervevko, A. R. Brazhe, A. Yu. Verisokin, D. E. Postnov. Modelling of calcium waves in astrocytic networks induced by neural activity // BMC Neuroscience. - 2017. - V. 18 (Suppl.1):P210)

The current focus of research interests is the integration into a single research tool of physiologically sound computational models of processes in the brain parenchyma, including interactions in the neurovascular unit, the network dynamics of astrocytes, and spatial patterns of vascular reactions.

In addition to the main publications listed above, the results of this work are also reflected in the following results (they are in russian) :

1. Postnov DE, Postnikov EB, "Localizer of violations of the barrier function of vessels", Certificate of state registration of the computer program No. 2014660761, priority of August 8, 2018. Date of state registration 28.08.2018
2. Postnov DE, Styukhina E.S., "VascuNet", Certificate of state registration of computer program No 2017661135 of 04.10.2017.
3. Postnov DE, Brill G.E., Mayskov II, "Facies structure analyzer obtained by the wedge-shaped dehydration method" FEXP "", Certificate of state registration of computer program No. 2014610910, priority date of November 21, 2013. State registration date 01/20/2014

2.11. Общее число публикаций за период с 1 января 2014 года, 37, из них:

32 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus.

2.12. Дополнительный список публикаций руководителя проекта за последние 5 лет (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition))

на английском языке

2.13. Опыт руководства и выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

Руководитель:

Грант Российского научного фонда "Разработка технологии мониторинга проницаемости васкулярных барьеров на основе мультимасштабного анализа переходных процессов по данным оптических методов визуализации", проект No 16-15-10252, 2015-2018

Руководитель:

НИР в рамках проектной части госзадания в сфере научной деятельности «Квантификация физических закономерностей регуляции кровотока в микроциркуляторной сети методами оптического мониторинга и численного моделирования», задание No 3.1586.2017/ПЧ при поддержке Минобрнауки РФ, 2017-2019.

Руководитель:

Грант РФФИ № 16-32-50221 "Паттерны коллективной кальциевой динамики астроцитов в нейро-глиальных сетях: модельное исследование эффектов неоднородности внутриклеточной среды и топологии межклеточных связей", 2016.

Руководитель:

НИР в рамках проектной части госзадания Минобрнауки РФ "Разработка методов диагностики функционального состояния клеточных структур микроциркуляторного русла по данным оптических методов исследования", No 3.1340.2014/К, 2014-2016гг.

Руководитель:

грант РФФИ №_15-32-51178 "Исследование закономерностей формирования и эволюции паттернов активности в функциональных моделях распространяющейся кортикальной депрессии", 2015г.

Исполнитель:

Грант Совета по грантам Президента Российской Федерации на поддержку ведущих научных школ РФ НШ-703.2014.2. "Исследование оптических и биофизических свойств биологических тканей и жидкостей, направленное на создание фундаментальных основ оптической медицинской диагностики и лазерной терапии, включая point-of-care медицину", рук. Тучин В.В, 2014-2015гг.

В том числе проектов, финансируемых РНФ (при наличии):

Являюсь руководителем проекта № 16-15-10252, 2016-2018 гг.

2.14. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2019 году

Общее количество – 3, из них:

руководство – 2, участие в качестве исполнителя – 1,
а именно:

Руководжу грантом РНФ 16-15-10252, который заканчивается в 2018г.

На 2019 год я являюсь руководителем НИР в рамках проектной части госзадания в сфере научной деятельности «Квантификация физических закономерностей регуляции кровотока в микроциркуляторной сети методами оптического мониторинга и численного моделирования», задание No 3.1586.2017/ПЧ при поддержке Минобрнауки РФ, 2017-2019.

По Российскому научному фонду:

Помимо данной заявки, я заявлен в качестве исполнителя в проекте РНФ № 19-75-30003.

В случае победы обеих заявок, я окажусь вовлечен в 2 проекта РНФ (1-рук. и 1- исп.) что, судя по документации, не противоречит требованиям Фонда.

Если же противоречие с требованиями Фонда каким-либо образом возникнет, из двух проектов РНФ мной будет выбрано руководство данным проектом.

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.15. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на руководство данным проектом в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.16. Предполагаемая форма трудовых отношений с организацией, через которую будет осуществляться финансирование:

Организация будет являться основным местом работы (характер работы – не дистанционный): **да;**

Трудовой договор по совместительству (характер работы – не дистанционный): **нет;**

Трудовой договор о дистанционной работе: **нет.**

2.17. Опыт образовательной деятельности за последние 5 лет (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

За период педагогической деятельности подготовлено 9 кандидатов наук: 1. Никитин А.П., “Стохастический транспорт, индуцированный квазислучайным телеграфным сигналом”, 01.04.03-радиофизика, 1998. 2. Баланов А.Г., “Бифуркационные механизмы синхронизации хаоса”, 01.04.03-радиофизика, 2000. 3. Сецинский Д. В., “Стохастическая динамика малых ансамблей возбудимых систем”, 01.04.03-радиофизика, 2004. 4. Шишкин А.В., “Сложные колебательные процессы в моделях авторегуляции почечного кровотока”, 03.00.02 – биофизика, 2006. 5. Рязанова Л.С., “Математическое моделирование нейро-глиальных взаимодействий”, 03.00.02 – биофизика, 2007. 6. Некрасов А. М., “Фазовая мультистабильность в системах диффузионно связанных нелинейных осцилляторов”, 01.04.03- радиофизика, 2007. 7. Павлова О.Н., “Колебательные процессы и их взаимодействие в динамике нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс”, 03.00.02 – биофизика, 2009. 8. Щербаков П.А., “Детерминированные и индуцированные шумом колебательные режимы в ансамблях осцилляторов со связью по цепи распределения энергии”, 01.04.03- радиофизика, 2009. 9. Неганова А.Ю. «Моделирование механизмов формирования пространственно-временных паттернов вазореактивности», 03.00.02 – биофизика, 2017.

Общий стаж преподавательской деятельности - с 1992 года по настоящее время. В период с 2007 по 2012г.г. Д.Э. Постновым проведена модернизация набора специальных курсов, читаемых студентам специалитета “медицинская физика”.

В качестве одного из основных исполнителей принимал участие в разработке нового образовательного стандарта 3-го поколения по направлению подготовки “Физика живых систем”. В 2012-2014 г.г. являлся руководителем магистерской программы по профилю “Медицинская фотоника”. Среднегодовая учебная нагрузка с 2007 по 2012г. составила 890 часов, из них 262 часа – лекционных. За период с 2007г. под руководством Постнова Д.Э. защищено более 15 выпускных квалификационных работ специалиста, 3 выпускных квалификационных работ магистра и более 70 курсовых работ.

Им были разработаны курсы лекций по следующим дисциплинам: “Информационные технологии в физике живых систем”, “Вычислительная биофизика”, “Введение в аналоговую и цифровую электронику”, “Медицинская электроника”, “Математические методы в физиологии”, “Методы регистрации физиологических параметров”, “Анализ сложных биофизических сигналов”, “Динамические системы”.

С 2014 перешел на 0.5 ставки профессора в связи с занятием должности начальника отдела №2 научных исследований при управлении научной деятельности СГУ, с сохранением за собой чтения части указанных выше лекционных курсов.

2.18. Почтовый адрес

Саратов, 410033, ул.7 Дачная Левая сторона д.12а

2.19. Контактный телефон

+79272783870

2.20. Электронный адрес (E-mail)

2.21. Участие в проекте:

Руководитель проекта

2.22. Файлы с дополнительной информацией (*резюме, другая дополнительная информация, которая, по мнению руководителя проекта, может быть полезна для принятия решения о целесообразности финансирования данного проекта*)

В формате pdf, до 3 Мб.

на русском языке

на английском языке

Файл (en), скачать

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 6 - 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Постнов Дмитрий Энгелевич
Данные документа, удостоверяющего личность (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	<div></div> <div></div> <div></div> <div>Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!</div>
Адрес проживания	Саратов, 410033, ул.7 Дачная Левая сторона д.12а
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 12 - 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись руководителя проекта _____/Д.Э. Постнов/

Дата подписания «___» _____ 2018 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Лаврова Анастасия Игоревна

на английском языке фамилия и инициалы

Lavrova A.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

A-7053-2012

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

6506061143

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

12.02.1978

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Кандидат биологических наук, 2005

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

членство в Deutsche Physikalische Gesellschaft

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России, г Санкт-Петербург)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

нелинейная динамика, математическое моделирование биологических систем, нейросети, нейродинамика, системная биология, биоинформатика, искусственный интеллект

на английском языке

non-linear dynamics, mathematical modelling of biological systems, neurodynamics, cellular networks, systems biology, artificial intelligence

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

01-112 01-205 04-209 01-208 04-204

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2014 года, 13, из них:

13 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus.

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта за последние 5 лет (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition))
на английском языке

1. Lavrova A., Postnikov E., Shaping spiking patterns through synaptic parameters revealed by wavelet bifurcation analysis // ICIBMS 2017 – 2nd International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences. 2018, P. 54-55
2. Lavrova A., Postnikov E. Discrete modeling for a minimal circuit in the hippocampus // Complexity and Synergetics / S.C. Müller, P.J. Plath, G. Radons, A. Fuchs (Eds.). Springer. 2018. P. 349-357.
3. Lavrova A.I., Postnikov E.B., Zybin A.Yu., Babak S.V., Ordinary differential equations and Boolean networks in application to modelling of 6-mercaptopurine metabolism // Royal Society Open Science. 2017, V. 4, 160872 IF 2.243
4. Malashchenko V, Zyubin A, Babak S., Lavrova A., ATP concentration as possible marker of liver damage at leukaemia treatment: confocal microscopy-based experimental study and numerical simulations // SPIE Proceedings, 2017 10337, 103371B
5. Postnikov EB, Lebedeva EA, Lavrova AI, Computational implementation of the inverse continuous wavelet transform without a requirement of the admissibility condition // Applied Mathematics and Computation, 2016, 282: 128 Q1, IF 1.738
6. Proskurkin IS., Lavrova AI, Vanag VK., Inhibitory and excitatory pulse coupling of two frequency- different chemical oscillators with time delay // Chaos, 2015, 25: 064601 Q1, IF 2.283
7. Lavrova AI., Vanag, VK., Two pulse-coupled non-identical, frequency-different BZ oscillators with time delay // Phys. Chem. Chem. Phys., 2014, 16: 6764 Q1, IF 4.123

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт руководства научными проектами и участия в них (указываются наименования фондов (организаций), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

ФЦП N 14.575.21.0073 (код RFMEFI57514X0073, 2014-2016)
госзадание 3.9499.2017/БЧ (2017-2019) Минобрнауки РФ

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2019 году

Общее количество – 2, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

Проект 3.9499.2017/БЧ: "Структурно-обусловленные нелинейные процессы в физических и биофизических системах" государственного задания Министерства образования и науки РФ высшим учебным заведениям и научным организациям в сфере научной деятельности (2017-2019) - исполнитель.

По Российскому научному фонду: в случае победы данной заявки, я окажусь вовлечена только в данный проект РНФ. (указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -
50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

Курсы лекций и семинаров для студентов-магистрантов (направление «Биофизика»):

- 1) Ключевые модели биологических систем
- 2) Нейродинамика
- 3) Теория связанных осцилляторов
- 4) Компьютерные и численные методы

Курсы лекций и семинаров для студентов бакалавров (3,4 курсы, направление Физиология и Биоэкология):

- 1) Компьютерный практикум
- 2) Системный анализ в биологии

2.15. В 2017 или в 2018 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом (руководителя направления комплексной научной программы организации) или исполнителя проекта, финансируемого Фондом (комплексной научной программы организации) в следующих проектах (при наличии):

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79118589425, aurebours@googlemail.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Лаврова Анастасия Игоревна
Данные документа, удостоверяющего личность (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	<div></div> <div></div> <div></div> <div>Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!</div>
Адрес проживания	г. Санкт-Петербург, 191036 Невский проспект, д. 126, корпус 2/2, кв. 8
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 12 - 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/А.И. Лаврова/

Дата подписания «___» _____ 2018 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Постников Евгений Борисович

на английском языке фамилия и инициалы

Postnikov E.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

A-6955-2012

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.
9236532500

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

12.04.1977

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Доктор физико-математических наук, 2011

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

Член Немецкого физического общества (Deutsche Physikalische Gesellschaft, DPG), Общества прикладной и промышленной математики (Society for Industrial and Applied Mathematics, SIAM), Европейского общества математической и теоретической биологии (European Society for Mathematical and Theoretical Biology, ESMTB)); Award "for key contribution to the conference" Wave2006: Wavelets and Applications Conference (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Bernoulli Center, Switzerland) (2006); признан издательством Elsevier в качестве Outstanding reviewer для журналов "Chaos, Solitons and Fractals: the interdisciplinary journal of Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena" (awarded in March 2017) and "Ecological Complexity" (awarded in February 2017); приглашенный редактор (в 2014 г.) журнала Abstract and Applied Analysis (Impact factor 2013=1.274); член международного программного комитета конференций IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering в 2013 году (10-13.11.2013; Ханья, Греция), и в 2014 году (10-14.11.2014; Бока Ратон, Флорида, США) и International Symposium on Network Enabled Health Informatics, Biomedicine and Bioinformatics (HI-BI-BI 2016-2018) организатор и председатель сессий в рамках International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics: ICNAAM 2012, session "Multiscale methods and their application to the problems arising in complex system's modeling" (19-25.09.2012, Кос, Греция) и ICNAAM 2013, session "Wavelets and Related Multiscale Methods" (21-27.09.2013, Родос, Греция)

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный университет" (ФГБОУ ВО "Курский государственный университет", Курская обл)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

линейные и нелинейные колебания, биофизика, физическая кинетика, диффузия, вейвлеты, теория динамических

систем, релаксация

на английском языке

linear and non-linear oscillations, biophysics, physical kinetics, diffusion, wavelets, theory of dynamical systems, relaxation processes

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

01-205 01-213 01-217

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2014 года, 40, из них:

39 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus.

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта за последние 5 лет (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition))

на английском языке

1. A.A. Khalin, E.B. Postnikov, A.B. Ryabov. Stochastic effects in mean-field population growth: The quasi-Gaussian approximation to the case of a Taylor's law-distributed substrate. Physica A. 2018. V. 511. P. 166-173
<https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.07.052> IF: 2.132
2. D.V. Verveyko, A.Yu. Verisokin, E.B. Postnikov. Mathematical model of chaotic oscillations and oscillatory entrainment in glycolysis originated from periodic substrate supply. Chaos. 2017. V. 27: 083104 <https://doi.org/10.1063/1.4996554> IF: 2.415 (Q1 - WoS JCR)
3. E.B. Postnikov, E.S. Stiukhina, D.E. Postnov. A fast memory-saving method for the Morlet wavelet-based transform and its application to in vivo assessment of microcirculation dynamics. Applied Mathematics and Computation. 2017. V. 305. P. 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.amc.2017.02.008> IF: 2.300 (Q1 - WoS JCR & Scopus SJR)
4. M. Chorążewski, E.B. Postnikov, B. Jasiok, Y.V. Nedyalkov, J. Jacquemin. A Fluctuation Equation of State for Prediction of High-Pressure Densities of Ionic Liquids. Scientific Reports. 2017. V. 7: 5563. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06225-9>; IF: 4.122 (Q1 - WoS JCR & Scopus SJR)
5. A.I. Lavrova, E.B. Postnikov, A.Yu. Zyubin, S.V. Babak. Ordinary differential equations and Boolean networks in application to modelling of 6-mercaptopurine metabolism. Royal Society Open Science. 2017. V. 4: 160872.
<https://doi.org/10.1098/rsos.160872> IF: 2.504, (Q1 - Scopus SJR)
6. E. B. Postnikov, O. V. Titkova. A correspondence between the Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo models revisited European Physical Journal Plus. 2016. V. 131: 411. <https://doi.org/10.1140/epjp/i2016-16411-1> IF: 2.240
7. F. Thiel, I. M. Sokolov, and E. B. Postnikov, Nonspectral modes and how to find them in the Ornstein-Uhlenbeck process with white μ -stable noise. Physical Review E. 2016. V. 93, 052104. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.93.052104> IF: 2.284 (Q1 - WoS JCR & Scopus SJR)
8. E.B. Postnikov, E.A. Lebedeva, A.I. Lavrova, Computational implementation of the inverse continuous wavelet transform without a requirement of the admissibility condition. Applied Mathematics and Computation. 2016. V. 282. P. 128-136.
<https://doi.org/10.1016/j.amc.2016.02.013> IF: 2.300 (Q1 - WoS JCR & Scopus SJR)
9. E.B. Postnikov, Analytical properties of a three-compartmental dynamical demographic model. Physical Review E. 2015. V. 92. 012718. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.92.012718>. IF: 2.284 (Q1 - WoS JCR & Scopus SJR)
10. 4. E.B. Postnikov, V.K. Singh. Local spectral analysis of images via the wavelet transform based on partial differential equations. Multidimensional Systems and Signal Processing. 2014. V. 25. P. 145-155. <https://doi.org/10.1007/s11045-012->

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт руководства научными проектами и участия в них (указываются наименования фондов (организаций), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

Проект № 1391: "Многомасштабные динамические и стохастические процессы" базовой части государственного задания № 2014/349 Министерства образования и науки РФ (2014-2016) [руководитель]

Проект SO 307/2-1 "Strongly heterogeneous systems" программы "Gewährung einer Unterstützung zum Aufbau internationaler Kooperationen / Support the Initiation of International Collaboration" Немецкого научно-исследовательского общества (Die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) (2013-2014) [collaborative partner]

Проект РФФИ 14-02-91337_ННИО_а "Разделение переменных без преселекции и неспектральная релаксация в уравнении Фоккера-Планка и обобщенном уравнении Фоккера-Планка" (2014) [руководитель]

Проект РФФИ 16-08-01203 А "Создание методов прогнозирования акустических, теплофизических, релаксационных и структурных свойств технически важных углеводородов на базе экспериментальных данных" (2016-2018) [исполнитель]

Проект РФФИ 16-15-10252 "Разработка технологии мониторинга проницаемости васкулярных барьеров на основе мульти-масштабного анализа переходных процессов по данным оптических методов визуализации" (2016-2018) [основной исполнитель]

Проект 3.9499.2017/БЧ: "Структурно-обусловленные нелинейные процессы в физических и биофизических системах" государственного задания Министерства образования и науки РФ высшим учебным заведениям и научным организациям в сфере научной деятельности (2017-2019) [руководитель]

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2019 году

Общее количество – 3, из них:

руководство – 1, участие в качестве исполнителя – 2,

а именно:

Проект 3.9499.2017/БЧ: "Структурно-обусловленные нелинейные процессы в физических и биофизических системах" государственного задания Министерства образования и науки РФ высшим учебным заведениям и научным организациям в сфере научной деятельности (2017-2019) - руководитель.

По Российскому научному фонду:

Помимо данной заявки, я заявлен в качестве исполнителя в проекте РФФИ № 19-75-30003.

В случае победы обеих заявок, я окажусь вовлечен в 2 проекта РФФИ как исполнитель, что, судя по документации, не противоречит требованиям Фонда.

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РФФИ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами,

интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

Аспиранты, защитившие диссертацию на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук:

М.И. Давидич, тема диссертации "Моделирование булевскими сетями цикла клеточного деления *Schizosaccharomyces pombe*", место защиты: Ин-т теорет. и эксперим. биофизики РАН, Пущино, 2011;

А.Ю. Верисокин, тема диссертации "Математическое моделирование регуляции автоколебаний вариацией параметров системы с кубической нелинейностью", место защиты: Воронежский государственный технический университет, 2014;

Д.В. Вервейко, тема диссертации "Математическое моделирование эффектов конечного объема при автоволновых процессах в химическом реакторе", место защиты: Воронежский государственный университет, 2014.

В настоящее время ведется руководство 2 аспирантами.

Научный консультант диссертации на соискание ученой степени д. физ.-мат. наук, защищенной 11.10.2018 г. А.И.

Лавровой на тему "Метод доминантного параметра в моделировании и анализе динамики биологических осцилляторов" в диссертационном совете Д 212.229.25 при Санкт-Петербургском политехническом университете Петра Великого.

Последние годы читался спецкурс "Математическое моделирование в биологии".

В декабре 2017 г. - приглашенный лектор для чтения курса "Вейвлеты и их приложения в обработке сигналов и изображений", организованном в Индийском технологическом институте Бенаресского индийского университета в рамках программы "Глобальная инициатива академических связей" (Global Initiative for Academic Networks, GIAN) Министерства развития человеческих ресурсов Правительства Индии.

2.15. В 2017 или в 2018 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом (руководителя направления комплексной научной программы организации) или исполнителя проекта, финансируемого Фондом (комплексной научной программы организации) в следующих проектах (при наличии):

Являюсь исполнителем проекта № 16-15-10252, 2016-2018 гг.

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+74712510469, postnicov@gmail.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Постников Евгений Борисович
Данные документа, удостоверяющего личность (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	<div></div> <div></div> <div></div> <div>Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!</div>
Адрес проживания	305048, г. Курск, ул. Косухина 1 кв. 130
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 12 - 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/Е.Б. Постников/

Дата подписания «___» _____ 2018 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна

на английском языке фамилия и инициалы

Semyachkina-Glushkovskaya O.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

26.12.1975

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Доктор биологических наук, 2012

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

- Государственная научная стипендия Губернатора Саратовской области для студентов (1999);
- Лауреат стипендии Президента РФ для аспирантов (2002);
- Звание Соросовского аспиранта (2000, 2001);
- Стипендия фонда CRDF (Post-Doctoral Fellowship Award)
- Лауреат Фонда В. Потанина для молодых преподавателей (2006, 2007, 2008, 2009, 2010);
- Лауреат конкурса DAAD по программе «Михаил Ломоносов-II» (2009).
- Премии европейского общества по гипертензии для молодых ученых (2001, 2003, 2006, 2007, 2009, 2010).
- Премии европейского общества по гастроэнтерологии (2011, 2012, 2014).
- Премии турецкого общества по гипертензии и атеросклерозу для молодых ученых (2008, 2009, 2010).
- Победитель конкурса индивидуальных грантов В.Потанина «Преподаватель он-лайн» (2010).
- Победитель конкурса индивидуальных грантов В. Потанина на развитие новых магистерских программ (2014).
- Лауреат конкурса DAAD по программе Forschungsaufenthalte für Hochschullehrer und Wissenschaftler (2012).
- Почетная грамота Министерства промышленности и энергетики Саратовской области, 2012.

- Почетная грамота Президиума Саратовского областного совета Всероссийского общества изобретателей и рационализаторов (2011)

Именная стипендия для участия в международной школе "UEG Basic Science Course: Epithelial ion transport in the GI tract", Венгрия, Сегед (2012)

Эксперт развития системы дистанционного обучения марбургского медицинского университета по разработке программы «Виртуальная физиология»

<http://www.virtual-physiology.com/Home/About>

Эксперт научно-технической сферы ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ (Федеральный реестр (от 25.07.2013г., Протокол № 5)

Эксперт российского научного фонда на срок до 31 декабря 2016 г.

Лауреат конкурса DAAD (91578987) по программе "Исследовательские стажировки для ученых", (50015559), 2015.

Именной грант фонда CRDF (Post-Doctoral Fellowship Award) на написание докторской диссертации (Annex № BF MO6, Y2-B-06-18)

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

заведующий кафедрой, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского" (Саратовский университет, ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского", Саратовская обл)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

Стресс, гематоэнцефалический барьер, гипертензия, инсульт, новорожденные, пептические язвы, оптические методы, математический анализ физиологии сосудов

на английском языке

Stress, blood-brain barrier, hypertension, stroke, newborns, peptic ulcer, optical methods, mathematical analysis of vascular physiology

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-101 05-109 05-106 05-104 05-102

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2014 года, 89, из них:

89 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus.

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта за последние 5 лет (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition))

на английском языке

2018

Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Vladimir Chehonin, Ekaterina Borisova, Ivan Fedosov, Anton Namykin, Arkady Abdurashitov, Alexander Shirokov, Boris Khlebtsov, Yelena Lyubun, Nikita Navolokin, Mariya Ulanova, Natalia Shushunova, Alexander Khorovodov, Ilana Agranovich, Anastasia Bodrova, 1 Madina Sagatova, Ali Esmat Shareef, Elena Saranceva, Tatyana Iskra, Mariya Dvoryatkina, Ekaterina Zhinchenko, Olga Sindeeva, Valery Tuchin, and Jurgen Kurths. Photodynamic opening of

the blood-brain barrier and pathways of brain clearing pathways/ J Biophotonics. 2018

doi: 10.1002/jbio.201700287; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380947>
(IF=4.328)

Anton A. Namykin Natalia A. Shushunova Maria V. Ulanova Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya Valery V. Tuchin Ivan V. Fedosov. Intravital molecular tagging velocimetry of cerebral blood flow using Evans Blue / J Biophotonics. 2018 Aug;11(8):e201700343.

doi: 10.1002/jbio.201700343. <https://doi.org/10.1002/jbio.201700343>
(IF=4.328)

Bragina O., Lara D., Nemoto E., Shuttleworth C., Semyachkina-Glushkovskaya O., Bragin D. Increases in Microvascular Perfusion and Tissue Oxygenation via Vasodilatation After Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in the Healthy and Traumatized Mouse Brain. Oxygen Transport to Tissue XL, Advances in Experimental Medicine and Biology 2018. Vol. 1072. Chapter 5

https://doi.org/10.1007/978-3-319-91287-5_5
(IF=1.881)

2017

O.V.Semyachkina-Glushkovskaya, S.G. Sokolovski, A. Goltsov, A.S. Gekaluyk, O.A. Bragina, E.I. Saranceva, V.V. Tuchin, E.U. Rafailov. Laser-induced generation of singlet oxygen and its role in the cerebrovascular physiology / Progress in Quantum Electronics. 2017, Vol. 7, P.1-17
DOI: 10.1016/j.pquantelec.2017.05.001
(IF=11)

Voronin DV, Sindeeva OA, Kurochkin MA, Mayorova O, Fedosov IV, Semyachkina-Glushkovskaya O, Gorin DA, Tuchin VV, Sukhorukov GB. In vitro and in vivo visualization and trapping of fluorescent magnetic microcapsules in a blood stream./ ACS Appl Mater Interfaces. 2017 Mar 1;9(8):6885-6893. DOI: 10.1021/acsami.6b15811.
(IF=7.1)

Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J., Borisova E., Sokolovsky S., Mantareva N., Angelov I., Shirokov A., Navolokin N., Shushunova N., Khorovodov A., Ulanova M., Sagatova M., Ahranovich I., Sindeeva O., Gekalyuk A., Bordova A., Rafailov E. Photodynamic opening of blood-brain barrier / Biomedical Optics Express. 2017. 8(11):
<https://doi.org/10.1364/BOE.8.005040>
(IF=3,337).

Arkady Abdurashitov, Sergey Sindeev, Olga Sindeeva, Oxana V. Semyachkina- Glushkovskaya, Valery V. Tuchina. Off-axis holographic laser speckle contrast imaging of blood vessels in tissues / Journal Biomedical Optics. 2017. 22(9): :91514.
DOI: 10.1117/1.JBO.22.9.091514.
(IF=2.66)

Semyachkina-Glushkovskaya O., Shirokov A., Gekalyuk A., Abakumov M., Navolokin N., Abdurashitov A., Pavlov A., Ulanova M., Fedorova V., Razubaeva V., Saranceva E., Pengcheng Li, Huang Q., Zhu D., Q. Luo, Tuchin V, Kurths J. Stress Plays Provoking Role in Hypertension-Related Stroke: Injuries of Blood-Brain Barrier Function / Proc. of SPIE 2017. Vol. 10051.
DOI: 10.1117/12.2251481

Borisova E.,Semyachkina-GlushkovskayaO., Genova T., PenkovT., Terziev I., Vladimirov B., Avramov L. Synchronous fluorescence spectroscopy of colon neoplasia / Proc. SPIE. Vol 92(1). 2017
DOI: 10.1117/12.2269382

2016

Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J., Borisova E. et al. (2016) Silent Vascular Catastrophes in the Brain in Term Newborns: Strategies for Optical Imaging. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 99:

DOI: 10.1109/JSTQE.2016.2523982

The journal of selected topics in quantum electronics. 2016. (Invited review)

(IF=3.466);

Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Ekaterina Borisova, Latchezar Avramov, Ivan Fedosov, Anton Namykin, Arkady Abdurashitov, Sergey Serov, Alexey Pavlov, Ekaterina Zinchenko, Vlad Lichagov, Nikita Navolokin, Galina Maslyakova, Dan Zhu, Qingming Luo, Valery Tuchin, Jürgen Kurths. The stress and vascular catastrophes in newborn rats: mechanisms preceding and accompanying the brain hemorrhages // Frontiers in Physiology. Vol. 7. 2016

DOI: 10.3389/fphys.2016.00210

(IF=4.031);

O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, A.S. Abdurashitov, S.S. Sindeev, V.V. Tuchin, Laser speckle contrast imaging of cerebral autoregulation in rats at a macro- and microcirculation level, Quantum Electronics, 46 (6) 496 – 501 (2016)

DOI: 10.1070/QEL16111

(IF=0.897);

A.N. Pavlov, A.S. Abdurashitov, O.A. Sindeeva, S.S. Sindeev, O.N. Pavlova, G.M. Shihalov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya. Characterizing cerebrovascular dynamics with the wavelet-based multifractal formalism // Physica A 442 (2016) 149-155.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2015.09.007>

(IF=2.1);

Maria Ulanova, Artem Gekalyuk, Ilana Agranovich, Victoria Rezunbaeva, Ekaterina Borisova, Aly Esmat Sharif, Oxana Semyachkina-Glushkovskaya. Stress-induced stroke and stomach cancer: sex differences in oxygen saturation. Oxygen Transport to Tissue XXXVIII, Advances in Experimental Medicine and Biology 923,

DOI 10.1007/978-3-319-38810-6_18 IF=1.958

(IF=1.958);

Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Ekaterina Borisova, Anton Namikin, Ivan Fedosov, Arkady Abdurashitov, Ekaterina Zhinchenko, Artem Gekalyuk, Maria Ulanova, Victoria Rezunbaeva, Latchezar Avramov, Dan Zhu, Qingming Luo, Valery Tuchin. Hypoxia and neonatal haemorrhagic stroke: experimental study of mechanisms. Oxygen Transport to Tissue XXXVIII, Advances in Experimental Medicine and Biology 923,

DOI 10.1007/978-3-319-38810-6_23

(IF=1.958);

A.N. Pavlov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, O.N. Pavlova, A.S. Abdurashitov, G.M. Shihalov, E.V. Rybalova, S.S. Sindeev, Multifractality in cerebrovascular dynamics: an approach for mechanisms-related analysis, Chaos, Solitons & Fractals, Volume 91, October 2016, Pages 210–213

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2015.09.007>

(IF=1.550);

E. Borisova, Al. Zhelyazkova, M. Keremedchiev, N. Penkov, O. Semyachkina-Glushkovskaya, L. Avramov, Endogenous synchronous fluorescence spectroscopy (SFS) of basal cell carcinoma-initial study, Optics and Spectroscopy, January 2016, Volume 120, Issue 1, pp 38–44,

DOI: 10.1134/S0030400X16010057

(IF = 0.644);

Ts. Genova, E. Borisova, G. Stanciu, D. Tranca, I. Terziev, N. Penkov, B. Vladimirov, M. Lomova, O. Semyachkina-Glushkovskaya, L. Avramov. Nonlinear optical microscopy for investigation of gastrointestinal lesions. Proc. SPIE, 7(2), 2016.

<https://spie.org/submissions/tasks.aspx?EventID=2241092>

Ts. Genova, E. Borisova, Al. Zhelyazkova, N. Penkov, B. Vladimirov, I. Terziev, O. Semyachkina-Glushkovskaya, L. Avramov, Colorectal cancer stage evaluation using synchronous fluorescence spectroscopy technique. Optical and Quantum Electronics. 48:378. 2016.

Olga Sindeeva, Ekaterina Borisova, Arkady Abdurashitov, Ekaterina Zhinchenko, Artem Gekalyuk, Maria Ulanova, Aly Esmat Sharif, Victoria Razubaeva, Sergey Serov, Valery Tuchin, Oxana Semyachkina-Glushkovskaya. The stress-related changes in the cerebral blood flow in newborn rats with intracranial hemorrhage: metabolic and endothelial mechanisms // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 1(4), p.248-254. 2016

DOI: 10.18287/JBPE-2015-1-4-248

Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Alexey Pavlova, Nikita Navolokinc, Vladislav Lychagova, Arkady Abdurashitova, Ekaterina Zinchenko, Artemiy Gekaluka, Dan Zhud, Rui Shid, Qingming Luod and Valery Tuchina. Cerebral venous circulatory disturbance as an informative prognostic marker for neonatal hemorrhagic stroke. 2016. Proc. of SPIE Vol. 9887 98872I-1.

DOI: 10.1117/12.2225489

Pavlov, O. Sindeeva, S. Sindeev, O. Pavlova, E. Rybalova, O. Semyachkina-Glushkovskaya. Recognition of short-term changes in physiological signals with the wavelet-based multifractal formalism. Proc. SPIE. 42(1). 2016

DOI: 10.1117/12.2211378

S. Sindeev, A. Gekaluyk, M. Ulanova, I. Agranovich, A. Sharref, O. Semyachkina-Glushkovskaya. The sex differences in nature of vascular endothelial stress: nitrenergic mechanisms. Proc. SPIE. 11(3). 2016

DOI: 10.1117/12.2225471

Alieva Z. O., Kanevskiy M. V. , Galitskaya A.A., Mironova I.K., Pleshakova E.V., Velikov V.A., Chumakov D.S., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Konnova S.A. Physico-chemical and biochemical approaches to assessing the development of precancerous pathologies of the gastrointestinal tract during their modeling in mice with complex effects of stress factors of different nature // Proc. SPIE 9917, 2016.

DOI: 10.1117/12.2225478

☒

2015

Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Alexey Pavlov, Jürgen Kurths, Ekaterina Borisova, Alexander Gisbrecht, Olga Sindeeva, Arkady Abdurashitov, Alexander Shirokov, Nikita Navolokin, Ekaterina Zinchenko, Artem Gekalyuk, Maria Ulanova, Dan Zhu, Qingming Luo, and Valery Tuchin. Optical monitoring of stress-related changes in the brain tissues and vessels associated with hemorrhagic stroke in newborn rats // Biomedical Optics Express. Vol. 6. No. 10. 2015.

DOI:10.1364/BOE.6.004088.

(IF=3.648);

E. Borisova, Ts. Genova, Al. Zhelyazkova, L. Angelova, M. Keremedchiev, N. Penkov, B. Vladimirov, O. Semyachkina-Glushkovskaya, L. Avramov. Polarization sensitive excitation-emission matrices for detection of colorectal tumours – initial investigations // Journal of Physics: Conference Series. 594 (2015) 012031.

DOI: 10.1088/1742-6596/594/1/012031

(IF=1.556);

A.N. Pavlov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, V.V. Lychagov, A.S. Abdurashitov, O.N. Pavlova, O.A. Sindeeva, S.S. Sindeev. Multifractal characterization of cerebrovascular dynamics in newborn rats // Chaos, Solitons and Fractals. 2015 77. 6-10.

DOI: 10.1016/j.chaos.2015.04.011

(IF=1.375);

Semyachkina-Glushkovskaya Oxana, Sindeeva Olga, Abdurashitov Arkady, Sindeev Sergey, Zinchenko Ekaterina, Gekaluk Artem, Ulanova Maria, Mohanad Kassim, Yankovskaya Ludmila and Tuchin Valery. Blood-brain barrier and cerebral blood flow: age differences in hemorrhagic stroke // Journal of Innovative Optical Health Sciences Vol. 9, No. 4 (2015) 1550045 (10 pages).

DOI: 10.1142/S1793545815500455

(IF=1.23);

Alexey N. Pavlov, Arkady S. Abdurashitov, Olga N. Pavlova, Valery V. Tuchin, Olga S. Sindeeva, Sergey S. Sindeev and Oxana V.

Semyachkina-Glushkovskaya. Hidden stage of intracranial hemorrhage in newborn rats studied with laser speckle contrast imaging and wavelets // Journal of Innovative Optical Health Sciences Vol. 8, No. 5 (2015) 1550041 (8 pages).

DOI: 10.1142/S1793545815500418

(IF=1.23);

E. Borisova, T.S. Genova, Al. Zhekyazkova, L. Angelova, M. Keremedchieva, N. Penkova, I. Terzieva, B. Vladimirova, O. Semyachkina-Glushkovskaya, L. Avramov. Synchronous autofluorescence spectroscopy of gastrointestinal tumours – tool for endogenous fluorophores evaluation // Optoelectronics and advanced materials – rapid communications. Vol. 9. No 9-10. 2015.

(IF=0.449);

Ts. Genova, E. Borisova, Al. Zhelyazkova, O. Semyachkina-Glushkovskaya, N. Penkov, M. Keremedchiev, B. Vladimirov, L. Avramov. Excitation-emission matrices (EEMs) and synchronous fluorescence spectroscopy (SFS) investigations of gastrointestinal tissues // Proc. of SPIE Vol. 9447 94470X-1.

DOI: 10.1117/12.2177674

O. Semyachkina-Glushkovskaya, A. Pavlov, I. Semyachkin-Glushkovskiy, M. Kassim, F. Al-Fatle, L. Al Hassani, M. Ulanova, E. Zinchenko, A. Gekaluk. Role of testosterone in resistance to development of stress-related vascular diseases in male and female organisms: models of hypertension and ulcer bleeding // Proc. of SPIE Vol. 9448 94481H-1.

DOI: 10.1117/12.2179512

Arkady S. Abdurashitov, Vladislav V. Lychagov, Olga A. Sindeeva, Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya, Valery V. Tuchina. Histogram analysis of laser speckle contrast image for cerebral blood flow monitoring // Frontiers of Optoelectronics, 2015.

DOI 10.1007/s12200-015-0493-z

E. Borisova, Ts. Genova, L. Angelova, Al. Zhelyazkova, M. Keremedchiev, N. Penkov, O. Semyachkina-Glushkovskaya, B. Vladimirov, L. Avramov. Synchronous autofluorescence spectroscopy of gastrointestinal tumours – tool for endogenous fluorophores evaluation // SPIE. 2015. 9542 - 34 V. 1. P. 6.

A.N. Pavlov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, O.A. Bibikova, O.N. Pavlova, Y.K. Mohammad, Q. Huang, D. Zhu, P. Li, V.V. Tuchin, Q. Luo. Detrended fluctuation analysis of cerebral venous dynamics in new born mice with intracranial hemorrhage // Proc. of SPIE Vol. 9448 94481I-1.

DOI: 10.1117/12.2178841

A.N. Pavlov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, O.A. Sindeeva, O.N. Pavlova, E.P. Shuvalova, Q. Huang, D. Zhu, P. Li, V. Tuchin, Q. Luo. Cerebral venous dynamics in newborn mice with intracranial hemorrhage studied using wavelets // Proc. of SPIE. Vol. 9322-932214-1. 2015.

DOI: 10.1117/12.2076753

O. V. Semyachkina-Glushkovskaya; V. V. Lychagov; A. S. Abdurashitov; O. V. Sindeeva; S. S. Sindeev; E. M. Zinchenko; E. I. Kajbeleva; A. N. Pavlov; M. Kassim; V. V. Tuchin, Changes in the cerebral blood flow in newborn rats assessed by LSCI and DOCT before and after the hemorrhagic stroke, Proc. SPIE 9305, Optical Techniques in Neurosurgery, Neurophotonics, and Optogenetics II, 93051D (10 March 2015);

DOI: 10.1117/12.2078170

Polina A. Timoshina; Rui Shi; Yang Zhang; Dan Zhu; Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya; Valery V. Tuchin; Qingming Luo. Comparison of cerebral microcirculation of alloxan diabetes and healthy mice using laser speckle contrast imaging // Proc. SPIE 9448-9680B,

DOI: 10.1117/12.2179988 (2015).

✖

2014

Pavlov A., Semyachkina-Glushkovskaya O., Yang Z., Bibikova O., Pavlova O., Huang Q., Zhu D, Li P, Tuchin V., and Luo Q. Multiresolution of pathological changes in cerebral venous dynamics in newborn mice with intracranial hemorrhage: adrenorelated vasorelaxation // Physiol. Meas. 35 (2014) 1–18 <http://iopscience.iop.org/0967-3334/>

DOI: 10.1088/0967-3334/35/10/1983

(IF=1,617);

Pavlov A.N., Nazimov A.I., Pavlova O.N., Lychagov V.V., Tuchin V.V., Bibikova O.A., Sindeev S.S., Semyachkina-Glushkovskaya O.V. Wavelet-based analysis of cerebrovascular dynamics in newborn rats with intracranial hemorrhages // Journal of Innovative Optical Health Sciences. V. 7, № 1, 2014. – P. 1350055-1 - 1350055-10.

DOI: 10.1142/S1793545813500557

(IF=1.23);

E. Borisova, L. Angelova, Al. Zhelyazkova, Ts. Genova, O. Semyachkina-Glushkovskaya, M. Keremedchiev, N. Penkov, B. Vladimirov, L. Avramov. Endogenous and exogenous fluorescence spectroscopy of gastrointestinal tumours – in vitro studies // Journal of optoelectronics and advanced materials. Vol. 16, No. 9-10, September - October 2014, p. 1196 – 1205.

DOI: 10.1117/12.2044449

(IF=0.449);

Pavlov A.N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Lychagov V.V., Bibikova O.A., Sindeev S.S., Pavlova O.N., Shuvalova E.P., Tuchin V.V. Optical imaging of intracranial hemorrhage in newborns: modern strategies in diagnostics and direction for future research // Proc. SPIE. V. 9129, 2014. P. 91290P-1 - 91290P-5

DOI: 10.1117/12.2051896

Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Pavlov A.N., Semyachkin-Glushkovskiy I.A., Gekaluk A.S., Ulanova M.V., Lychagov V.V., Tuchin V.V. Adrenergic mechanisms responsible for pathological alteration in gastric mucosal blood flow in rats with ulcer bleeding // Proc. SPIE. V. 9230, 2014. – P. 92300X.

DOI: 10.1117/12.2068824

Patents:

1. Patent 2612021 of the Russian Federation. A method for predicting the risk of developing adenocarcinoma of the stomach in chronic processes of organ ulceration / O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, Semyachkin-Glushkovsky IA, Agranovich IM; Opubl. 03/01/2017; Bul. №7.
2. Patent 2506805 of the Russian Federation. A method for modeling the development of small-focal cerebral hemorrhages in the cerebral cortex in newborn rats / O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, Bibikova OA, Sindeev SS, Semyachkin-Glushkovsky IA, Tuchin VV, Lychagov VV, Declared. 2012145191 dated October 24, 2012; Opubl. 01/27/2014; Bul. № 3.
<http://www.findpatent.ru/patent/250/2505865.html>
3. Patent of the Russian Federation 2469330. A method of forecasting of re-bleeding from an acute gastroduodenal ulcer / O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, S.V. Kapralov, Yu.G. Shapkin, I.A. Frolov, Semyachkin-Glushkovsky IA, Tuchin VV Declared. 2011121945 dated 01.06.2011; Opubl. 10.12.2012; Bul. No. 34.
4. Patent of the Russian Federation 2472231. A method of experimental modeling of stress-induced development of ulcerous bleeding / O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, S.V. Kapralov, Yu.G. Shapkin, I.A. Frolov, Semyachkin-Glushkovsky IA, Tuchin VV Declared. 2011124711 dated June 16, 2011; Opubl. 01/10/2013; Bul. № 1.

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт руководства научными проектами и участия в них (указываются наименования фондов (организаций), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

1. Грант РНФ "Ахиллесова пята гематоэнцефалического барьера": дирижирующая роль лимфатической системы в управлении барьерной функцией мозга, новые информативные платформы для фармакологической коррекции проницаемости церебральных сосудов", № 17-15-01263 (2017-2019)

Руководитель

2. Грант РФФИ "«Ворота» гематоэнцефалического барьера: механизмы регуляции, их зависимость от состояния организма и возраста, способы коррекции с помощью супрамолекулярных транспортных систем ", № 14-15-00128 (2014-2016)
Руководитель
3. Грант РФФИ "Разработка технологии мониторинга проницаемости васкулярных барьеров на основе мульти-масштабного анализа переходных процессов по данным оптических методов визуализации", № 16-15-10252 (2016-2018)
Ответственный исполнитель
4. DAAD по программе "Research Stays for University Academics and Scientists 2015" (50015559). Тема: "Бета2-адренорецепторы как универсальная диагностическая платформа для изучения стресс-индуцированных переходных процессов от нормы к патологии на мозгового и периферического кровообращения".
Руководитель
5. DAAD по программе Forschungsaufenthalte für Hochschullehrer und Wissenschaftler (2012)
Тема «The study of mechanisms underlying of deleterious effect of hypertension on brain circulation» «Исследование механизмов, лежащих в основе повреждающих эффектов гипертензии на мозговое кровообращение»
Руководитель
6. Грант Президента РФ для молодых докторов наук. Тема «Сосудистые эффекты андрогенов: системные и молекулярные механизмы, их зависимость от физиологического состояния организма, особенности проявления в мужском и женском организме». МД-2216.2014.4, (2014-2015)
Руководитель
7. Грант Министерства образования и науки на выполнение научно-исследовательской работы в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности. Тема «Разработка технологий оптического «открытия» гематоэнцефалического барьера и персонализированного лечения агрессивных форм глиальных опухолей». Задание № 12.1223.2017/ПЧ (2017-2019).
Руководитель
8. Грант Министерства образования и науки на выполнение научно-исследовательской работы в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности. Тема «Рак желудка и инновационные решения: модель трансформации язвенных поражений в онкологию, механизмы воздействия провоцирующих биоэкологических факторов, оптическая диагностика, сигнальные системы и методы предотвращения развития метастазов, профилактика в группах риска». Задание № 17.488.2014/К (2014-2016)
Руководитель
9. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, мероприятие 1.2.2 «Проведение научных исследований научными группами под руководством кандидатов наук». Тема «Межсистемные механизмы регуляции сосудистого тонуса и их зависимость от физиологического состояния организма». Государственный контракт № НК-1063П» (2010-2012)
10. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, мероприятие 1.2.2 «Проведение научных исследований научными группами под руководством кандидатов наук», Государственный контракт № 441-П, 2009-2011 гг.
Тема «Кардиоваскулярная стресс-реактивность как индикатор сердечно-сосудистой устойчивости к стрессу и ключевое звено в механизмах развития гипертонии»
11. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, мероприятие 1.2.2 «Проведение научных исследований научными группами под руководством кандидатов наук» направления. Тема «Механизмы кардиоваскулярных эффектов андрогенов». Соглашение 14.В37.21.0216. (2012-2013)

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2019 году

Общее количество – 2, из них:

руководство – 1, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

Являюсь руководителем проекта РНФ № 17-15-01263.

В случае победы проекта РНФ № 19-75-30003 "Неинвазивные фотонные технологии с компьютерным адаптивным управлением для нейрореабилитационной терапии" буду являться основным исполнителем данного проекта в период 2019-2022 гг.

В этом случае из предлагаемого проекта буду уволена.

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

Защита кандидатских диссертаций по специальности 03.03.01 - физиология:

1. Синдеева Ольга Александровна "Механизмы стресс-индуцированного нарушения мозговой гемодинамики и их роль в развитии интракраниальных геморрагий у новорожденных крыс", дата защиты 17.06.2016 г.
2. Моханад Абдулилах Кассим "Сосудистые эффекты андрогенов и их роль в механизмах стресса и адаптации", дата защиты 25.12.2015 г.
3. Зинченко Екатерина Михайловна "Влияние гипоксии на стресс-устойчивость церебральных сосудов и барьерную функцию мозга у новорожденных крыс", дата защиты 07.10.2017 г.

Руководство аспирантами по специальности 03.03.01 - физиология:

1. Серов Александр Алексеевич, аспирант 1-го года обучения (2015-2018 гг)
2. Шариф Али Есмат Шариф, аспирант 2-го года обучения (2015-2018 гг)
3. Агранович Илина Михайловна, аспирантка 1-го обучения (2016-2019 гг)

Эксперт развития системы дистанционного обучения марбургского медицинского университета по разработке программы «Виртуальная физиология»

<http://www.virtual-physiology.com/Home/About>

Руководитель развития интерактивных ресурсов для обучения физиологии человека и животных в Саратовском государственном университете (<http://physiology.sgu.ru>)

Читаемые общие курсы

Для аспирантов

1. Молекулярные основы стресса
2. Нанотехнологии в физиологии

Для магистрантов

1. Экспериментальные методы исследования стресса и адаптации
2. Структурно-функциональные особенности биомакромолекул

Для студентов:

1. Физиология человека и животных для студентов по специальности «биология» и «нанотехнология»
2. Молекулярная физиология для студентов по специальности «медицинская физика»

2.15. В 2017 или в 2018 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом (руководителя направления комплексной научной программы организации) или исполнителя проекта, финансируемого Фондом (комплексной научной программы организации) в следующих проектах (при наличии):

Являлся руководителем проекта № 14-15-00128, 2014-2016 гг.

Являюсь руководителем проекта № 17-15-01263, 2017-2019 гг.

Являюсь исполнителем проекта № 16-15-10252, 2016-2018 гг.

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79271155157, glushkovskaya@mail.ru

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна
Данные документа, удостоверяющего личность (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	<div></div> <div></div> <div></div> <div>Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!</div>
Адрес проживания	410028, г. Саратов, ул. Рабочая, д. 12, кв. 86
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 12 - 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/О.В. Семячкина-Глушковская/

Дата подписания «___» _____ 2018 г.

Форма 3. Сведения об организации

собираются автоматически на основе регистрационных данных организации, через которую будет осуществляться финансирование ("Форма Т")

3.1. Полное наименование (приводится в соответствии с регистрационными документами)

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского"

3.2. Сокращенное наименование

Саратовский университет, ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского"

3.3. Наименование на английском языке

Saratov State University of N. G. Chernyshevsky

3.4. Организационно-правовая форма (указывается по ОКОПФ)

Федеральные государственные бюджетные учреждения

3.5. Форма собственности (указывается по ОКФС)

Федеральная собственность

3.6. Ведомственная принадлежность

Министерство образования и науки РФ

3.7. ИНН, КПП, ОГРН, ОКТМО

6452022089, 645201001, 1026402674935, 63701000

3.8. Адрес

410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

3.9. Фактический адрес

410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

3.10. Субъект Российской Федерации

Саратовская обл

3.11. Должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя организации

ректор, Чумаченко Алексей Николаевич

3.12. Контактный телефон

+78452261696

3.13. Электронный адрес (E-mail)

rector@sgu.ru

Руководитель организации подтверждает, что:

- ознакомлен с условиями конкурса Фонда и согласен на финансирование проекта, в случае его поддержки, через организацию;
- согласен с пунктами 8, 14, 33, 36 конкурсной документации, иными условиями конкурса;
- подтверждает сведения о руководителе проекта, изложенные в данной заявке;
- организация исполняет обязательства по уплате налогов в бюджеты всех уровней и обязательных платежей в государственные внебюджетные фонды, платежеспособна, не находится в процессе ликвидации, не признана несостоятельной (банкротом), на ее имущество не наложен арест и ее экономическая деятельность не приостановлена;
- в случае признания заявки победителем организация берет на себя следующие обязательства:
 - заключить с членами научного коллектива гражданско-правовые или трудовые (срочные трудовые) договоры;
Если таковые не заключены ранее. В случае, если член научного коллектива не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.
 - по поручению руководителя проекта выплачивать членам научного коллектива вознаграждение за

- выполнение работ по проекту;
- ежегодно в установленные сроки представлять отчет о целевом использовании гранта Российского научного фонда.

Руководитель организации гарантирует, что:

- вознаграждение за выполнение работ по реализации проекта будет ежегодно получать каждый член научного коллектива;
- общий размер ежегодного вознаграждения члена научного коллектива не будет превышать 30 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всем членам научного коллектива;
Включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний.
- общий размер ежегодного вознаграждения членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно не будет меньше 35 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всех членов научного коллектива;
- общее число членов научного коллектива (вместе с руководителем научного коллектива) не будет превышать 10 человек;
- научному коллективу будет предоставлено помещение и обеспечен доступ к имеющейся экспериментальной базе для осуществления научного исследования.

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа), **печать** (при ее наличии) **организации**

В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____
М.П.

Форма 4. Содержание проекта

4.1. Научная проблема, на решение которой направлен проект

на русском языке

Предлагаемый проект направлен на развитие представлений о важных аспектах физиологии мозга, а именно, на интеграцию новых данных по функциям клеточных структур паренхимы мозга, по механизмам авторегуляции мозгового кровотока, а также по путям и характеристикам потоков мозговых жидкостей, в форме комплексного (теоретико-модельного и по экспериментальным данным) описания транспорта веществ различной молекулярной массы в области расположения гематоэнцефалического барьера.

на английском языке

The proposed project is aimed to develop the modern view on important aspects of brain physiology. This will be achieved by means of the integration of new data on the cellular functions in the brain parenchyma, on the mechanisms of autoregulation of cerebral blood flow, as well as on the data on brain fluid flows. The comprehensive (both theoretic and model, based on experimental data) mathematical description will be developed for the transport of substances of different molecular weights in the area near the blood-brain barrier.

4.2. Научная значимость и актуальность решения обозначенной проблемы

на русском языке

Недавний прогресс в исследованиях физиологии мозга обозначил важность выявления и уточнения конкретных механизмов и характеристик процессов перемещения церебральных жидкостей и сопряженного с ним транспорта веществ различной молекулярной массы, с одной стороны, и функционирования клеточных структур мозга, с другой. Становится все более ясно, что различные, казалось бы, процессы, такие, как выведение из паренхимы мозга вредных метаболитов, авторегуляция мозгового кровотока соответственно текущей нейронной активности, модуляция состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменения мозговой активности в ходе цикла “сон-бодрствование” – опосредованы одной и той же многофункциональной “клеточной машиной”, включающей в себя нейроны коры, тесно связанные с ними глиальные клетки – астроциты, а также капилляры, артериолы и вены сосудистой сети.

В силу тесных функциональных и пространственных связей между упомянутыми компонентами, их отдельное изучение, как экспериментальное, так и теоретико-модельное, имеет ограниченную ценность. Недавние публикации в мировой научной печати показывают, что, например, астроциты меняют свое состояние в зависимости от ионного состава межклеточного пространства даже в отсутствие нейронной активности и сами, в свою очередь, регулируют цикл “сон-бодрствование”. В свою очередь, процессы доставки и дренажа веществ в паренхиме существенно зависят от текущего объема межклеточного пространства, который, как оказывается, может быстро изменяться в зависимости от текущей активности клеточных структур.

За последние 6 лет бурные научные дискуссии развернулись вокруг еще одного компонента этой системы – механизмов и направленности транспорта различных веществ в паренхиму мозга и из нее. Для объяснения результатов по быстрому (существенно быстрее чем при классической диффузии) транспорту молекулярных маркеров от оболочек мозга в ткань мозга был предложен так называемый «глимфатический» механизм. Существенная часть этой гипотезы – представления о движущих силах перемещения веществ в периваскулярном (околососудистом) пространстве. Именно эта часть глимфатической гипотезы инициировала бурную научную дискуссию, от итогов которой зависят не только фундаментальное понимание физиологии мозга, но и прогресс в важных прикладных задачах.

В частности, ясность в этом вопросе необходима для анализа дальнейшего перемещения веществ, преодолевших гематоэнцефалический барьер. В случае если глимфатическая гипотеза верна, у них нет иного пути, кроме углубления в паренхиму мозга. В противном случае возможен быстрый перенос этих веществ на поверхность коры, к оболочкам мозга и лимфатическим сосудам в них. С одной стороны, это обещает новый подход к диагностике текущего состояния ГЭБ, с другой – ухудшает прогнозируемую эффективность доставки лекарств в паренхиму. По указанным причинам, фундаментальные научные знания о характере и временных характеристиках транспорта веществ в области расположения гематоэнцефалического барьера и их зависимости от текущего физиологического состояния (сон-бодрствование) представляется весьма важным для приложений задач разработки новых методов доставки лекарств в мозг.

на английском языке

Recent progress in studies of the brain physiology has highlighted the importance of identifying and refining specific

mechanisms and characteristics of the processes of movement of cerebral fluids and the transport of substances of various molecular weights, on the one hand, and the functioning of the cellular structures of the brain, on the other. It is becoming increasingly clear that various seemingly different processes, such as the removal of harmful metabolites from the brain parenchyma, autoregulation of the cerebral blood flow according to the current neural activity, modulation of the blood-brain barrier (BBB) permeability, changes in brain activity during the sleep-wake cycle - all are performed by the same multifunctional "cell machine", which includes cortex neurons, glial cells — astrocytes, as well as capillaries, arterioles, and venules of the vascular network.

Due to the touch functional and spatial relationships between these components, their separate study, both experimental and theoretic or by means of modeling, has limited value. Recent publications on the topic show that, for example, astrocytes change their state depending on the ionic composition of the extracellular space even in the absence of neural activity and, in turn, regulate the "sleep-wake" cycle. The processes of delivery and drainage of substances in the parenchyma significantly depend on the current volume of the intercellular space, which, as it turns out, can quickly change depending on the current activity of cellular structures.

Over the past 6 years, intensive scientific discussions have developed around another component of this system - the mechanisms and direction of transport of various substances into and out of the brain parenchyma. To explain the results on the rapid (much faster than by means of classical diffusion) transport of molecular markers from the brain shells into the brain tissue, a so-called "glymphatic" mechanism was proposed. An essential part of this hypothesis is the concept of the driving forces for the movement of substances in the perivascular space. It is this part of the glymphatic hypothesis that initiated an active scientific discussion, the outcome of which depends not only on a fundamental understanding of brain physiology but also on progress in important applied tasks.

In particular, the better understanding of this issue is needed to analyze the further movement of substances that have overcome the blood-brain barrier. If the glymphatic hypothesis is correct, they have no other way than to go into the brain parenchyma. Otherwise, rapid transfer of these substances to the surface of the cortex, to the membranes of the brain and lymphatic vessels in them is possible. On the one hand, this promises a new approach to diagnosing the current state of the BBB, on the other hand, it worsens the predicted efficiency of drug delivery to the parenchyma. For these reasons, fundamental scientific knowledge of the nature and temporal characteristics of the transport of substances in the area of the blood-brain barrier and their dependence on the current physiological state (sleep-wakefulness) is very important for applications to develop new methods of drug delivery to the brain.

4.3. Конкретная задача (задачи) в рамках проблемы, на решение которой направлен проект, ее масштаб и комплексность

на русском языке

Общую задачу проекта в рамках проблемы можно сформулировать как изучение и описание характера взаимодействия клеточных структур в части регуляции потоков жидкостей и транспорта веществ, для своего решения она требует объединения разнородной информации о разных процессах. Такая многогранная задача плохо решается чисто экспериментальными методами, так как каждый из них дает информацию о каком-то одном или нескольких параметрах. Одновременное же измерение многих характеристик такой гетерогенной системы остается идеалом, недостижимым в практике исследования. Выходом является опора на методы количественного математического моделирования, позволяющие использовать как собственные, так и опубликованные экспериментальные данные, а также органично включить в описание процессов современные теоретические методы и представления.

В соответствии с вышесказанным, экспериментальная часть проекта предполагает получение новых данных по направлению и интенсивности транспорта флуоресцентных красителей в паренхиме в различных физиологических условиях (сон-бодрствование), а также в разных состояниях ГЭБ. Это часть в рамках проекта имеет "изюминку" в виде использования новой технологии биофотоники, основанной на эффекте фото-индуцированного усиления флуоресценции красителя Evance Blue, ранее обнаруженном одним из исполнителей проекта.

Теоретическая часть проекта включает взаимосвязанные задачи по математическому моделированию вклада изменений состояния астроцитов в модуляцию межклеточного объема, по разработке адекватного описания транспорта веществ в межклеточном пространстве, и по динамике потоков жидкости в областях, прилегающих к ГЭБ.

Конкретные задачи в рамках проекта следующие:

1. Экспериментальное исследование транспортной функции спинномозговой и интерстициональной жидкостей на лабораторных животных, включая эффекты изменения межклеточного объема в цикле "сон-бодрствование". Задача будет выполнена с применением ЭЭГ для контроля цикла «сон-бодрствование»; двух-фотонной и конфокальной

микроскопии для исследования состояния ГЭБ, а также с применением МРТ для анализа объема жидкостей в тканях мозга и их динамики.

2. Разработка и внедрение в практику эксперимента метода визуализации и квантификации транспорта альбумин-связанного и не связанного красителя EvanceBlue в паренхиме мозга на основе эффекта фото-индуцированного усиления флуоресценции (ФИУФ).

3. Разработка теоретических основ и практических методов количественной оценки транспорта веществ в межклеточном пространстве паренхимы мозга на основе современного развития методов анализа нелинейной диффузии в неоднородных средах сложной топологии.

4. Разработка комплексной математической модели взаимодействия клеточных и васкулярных структур паренхимы в аспекте динамической регуляции клеточного объема, включая «вертикальные» связи нейроваскулярной единицы и «горизонтальные» внутрисетевые связи сети астроцитов и васкулярных структур.

5. Разработка и сравнительный анализ математических моделей управляемого пульсациями механизма транспорта веществ в периваскулярной области, нацеленных на верификацию и ранжирование существующих гипотез, включая оценку характеристик результирующего транспорта веществ, прошедших ГЭБ.

на английском языке

The major project objective within the framework of the problem can be formulated as the study and description of the nature of the interaction of cellular structures in terms of the regulation of fluid flow and transport of substances. It requires combining heterogeneous information about different processes. Such a multifaceted problem is difficult to solve by purely experimental methods, since each of them gives information about one or more specific parameters, while simultaneous measurement of many characteristics of such a heterogeneous system remains an ideal unattainable in the practice of research. The promising approach is to rely on the methods of quantitative mathematical modeling, which allow using both our own and published experimental data, and also allows naturally incorporate modern theoretical methods and concepts.

Accordingly, the experimental part of the project includes obtaining new data on the direction and intensity of transport of fluorescent dyes in the parenchyma under different physiological conditions (sleep-wakefulness), as well as in different states of the BBB. This part of the project has a “zest” in the form of using new biophotonic technology based on the effect of photo-induced enhancement of fluorescence of the Evans Blue dye, previously discovered by one of the project team members.

The theoretical part of the project includes few complimentary tasks on (i) mathematical modeling of the contribution of astrocyte state changes to the modulation of the intercellular volume, (ii) on the development of an adequate description of the transport of substances in the intercellular space, and (iii) on the dynamics of fluid flow in areas adjacent to the BBB.

The specific tasks of the project are as follows:

1. Experimental study of the transport function of cerebrospinal and interstitial fluids in laboratory animals, including the effects of changes in the intercellular volume in the sleep-wake cycle. The task will be performed with the use of EEG to control the sleep-wake cycle; two-photon and confocal microscopy to study the state of the BBB, as well as using MRI to analyze the volume of fluids in brain tissues and their dynamics.

2. Development and introduction into experimental practice of the method of visualization and quantification of transport of both dye and albumin dye complex EvanceBlue in the brain parenchyma based on the effect of photo-induced fluorescence enhancement (PIFE).

3. Development of theoretical description and practical methods for quantitative assessment of the transport of substances in the intercellular space of the brain parenchyma based on the modern development of methods for analyzing nonlinear diffusion in heterogeneous media of complex topology.

4. Development of a complex mathematical model of the interaction of cellular and vascular structures in the parenchyma in the aspect of dynamic regulation of the cellular volume, including “vertical” connections of the neurovascular unit and “horizontal” intra-network connections of the astrocyte network and vascular structures.

5. Development and comparative analysis of mathematical models of the pulsation-driven mechanism of the transport of substances in the perivascular region, aimed at verifying and ranking existing hypotheses, as well as an assessment of the characteristics of the resulting transport of substances that have passed the BBB.

4.4. Научная новизна исследований, обоснование достижимости решения поставленной задачи (задач) и возможности получения запланированных результатов

на русском языке

Научная новизна заявленного проекта определяется:

1. Постановкой задачи. Наиболее недавние из опубликованных обзоров по теме проекта и смежным темам убеждают, что задача исследования процессов транспорта веществ с жидкостями мозга не ставилась совместно с оценкой текущего состояния ГЭБ, или же такие результаты пока не опубликованы.
2. Методологическим подходом. А именно, ряд недавних исследований сообщают о динамичной подстройке объема межклеточного пространства в ответ на изменение ионной композиции его содержимого и о тесной связи этих изменений с переходом сон-бодрствование, однако эти отличия не использовались как фактор влияния при оценке функции ГЭБ. Вообще, в обсуждении механизмов и параметров транспорта веществ через паренхиму основной и почти единственный акцент в текущих публикациях сделан на удаление бета-амилоидов, что весьма актуально по ряду причин, но определенно не исчерпывает проблему.
3. Новым методом исследования. Завершение разработки и внедрение в практику эксперимента метода фотоиндуцированного усиления флуоресценции красителя Evans Blue позволит эффективно отслеживать направление дрейфа в паренхиме мозга. При этом, быстрое восстановление усиленной флуоресценции позволит неоднократно наблюдать за одним местом в течении долгого времени, возможность различной пространственной конфигурации «пишущего» лазера позволит впервые получить данные о транспортировке жидкости в паренхиме мозга как в прилегающей к артериоле области, так и в отдалении от нее. Благодаря специальной системе управления «пишущим» лазером, будет возможно кратковременное и контролируемое воздействие на определенные области мозга, как одновременно так и через равные промежутки времени.

Достижимость поставленной цели обусловлена тем фактом, что проект опирается не столько на поиск новой информации, сколько на творческую интеграцию уже накопленных различными исследовательскими группами данных по разным направлениям, таким, как физиология астроцитов, регуляция межклеточного объема, характеристики пульсаций кровеносных сосудов. Особняком здесь стоит вопрос одновременной фиксации потоков во многих точках, по которому крайне мало опубликованных данных. Здесь, как указано выше, авторы проекта рассчитывают получить собственные данные.

Возможность получения запланированных результатов обеспечивается:

- по экспериментальной части проекта, тем фактом, что успешные исследования функций ГЭБ ведутся коллективом одного из участников проекта (Глушкова-Семякина О.В.) не первый год, для них имеется все необходимое оборудование и подготовленный персонал;
- по теоретической части проекта, уровнем квалификации и предыдущим научным опытом руководителя и ведущих исполнителей в области моделирования живых систем (Постнов Д.Э, Лаврова А.И.) и в области исследования диффузионных процессов в неоднородных средах (Постников Е.Б.).

на английском языке

The scientific novelty of the proposed project is determined by:

1. The statement of the problem. The most recent of the published reviews on the project topic and related topics convince that the task of studying the processes of substances transport by brain fluids either was not stated yet together with an assessment of the BBB actual state or such results have not been published yet.
2. The methodological approach. Namely, a number of recent studies reports on the dynamic adjustment of the intercellular space volume in response to the changes in the ionic composition of its contents and the close interplay of these changes with the sleep-wakefulness transition; however, these differences were not used as an influence factor in evaluating the function of the BBB. In general, the main and almost the only emphasis in the discussion of the mechanisms and parameters of the transport of substances through parenchyma in recent publications is on the removal of beta-amyloids that is very important for several reasons, but definitely does not exhaust the problem.
3. The new research method. Completion of the development and introduction of the method of photo-induced fluorescence enhancement for the Evans Blue dye into experimental practice will allow an effectively tracking the drift direction of brain's parenchyma. At the same time, the rapid recovery of enhanced fluorescence will allow repeated monitoring one place for a long time; the possibility of different spatial configurations of the "writing" laser will allow at the first time to obtain data on the fluid transport brain's parenchyma in the area adjacent to the arteriole as well as away from it. Thanks to the special control system of the "writing" laser, it will be possible to have a short-term and controlled impact on certain areas of the brain, both simultaneously and at regular intervals.

The possibility to achieve the stated goal is based on the fact that the project relies not only on obtaining a new information but rather on the creative integration of data already accumulated by various research groups in different areas, such as astrocyte physiology, regulation of intercellular volume, and characteristics of the blood vessels pulsations. The separate

question is the simultaneous fixation of flows at many points, for which there are very few published. Here, as indicated above, the authors of the project expect to obtain their own data.

The ability to obtain the planned results is assured by:

- with respect to the experimental part of the project: by the fact that the collective headed by one of the project's participant (O.V. Semyachkina-Glushkovskaya) conducts the successive research for years, there are all necessary equipment and the trained personnel.
- with respect to the theoretical part of the project: by the qualification level and previous research experience of the principal investigator and participants in the field of modeling living systems (D.E. Postnov, A.I. Lavrova) and in the field of diffusion processes in inhomogeneous media (E.B. Postnikov).

4.5. Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке и научные конкуренты

на русском языке

Понимание направления и интенсивности потоков жидкости в паренхиме критически важно не только в понимании механизмов дренажа мозга, но также в свете вопросов, связанных с проницаемостью ГЭБ, так как именно эти процессы определяют куда, в каком направлении и с какой относительной скоростью будут транспортироваться конкретные вещества, прошедшие через открытый барьер.

Данный вопрос остаются не до конца ясным и интенсивно обсуждаемым в том числе и в связи с трудностями прямого измерения потоков жидкости в глубине паренхимы. Из недавних успехов можно отметить использование оптических технологий фотообесцвечивания (Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679) , а также развитие специальных технологий МРТ. Так, сообщается о новом МРТ - методе анализа периваскулярных потоков в мозге крысы (Harrison, I. F., Siow, B., Akilo, A. B., Evans, P. G., Ismail, O., Ohene, Y., ... & Wells, J. A. (2018). Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *eLife*, 7, e34028.) , а также об успешном применении МРТ для анализа потоков жидкостей в мозге у людей (Harrison, I. F., Siow, B., Akilo, A. B., Evans, P. G., Ismail, O., Ohene, Y., ... & Wells, J. A. (2018). Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *eLife*, 7, e34028 ; Eide, P. K., Vatnehol, S. A. S., Emblem, K. E., & Ringstad, G. (2018). Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Scientific reports*, 8(1), 7194.)

До недавнего времени, основная и наиболее общепринятая точка зрения состояла в том, что транспорт веществ в ИСФ происходит посредством диффузионных процессов, при этом конкретная скорость распространения того или другого вещества зависит от многих факторов, в том числе от геометрии (топологии) межклеточного пространства, а также попутного взаимодействия молекул с рецепторами (Nicholson, C. (2001). Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue. *Reports on progress in Physics*, 64(7), 815.) Важнейшим фактором при этом является относительная доля межклеточного объема. Заметим, что изучение структуры межклеточного пространства и оценка его объема осложнены тем, что эти характеристики существенно меняются при препарации мозговой ткани. Так, ранние измерения давали долю ИСФ около 5%, (Johnston PV, Roots BI. Nerve Membranes. A Study of the Biological and Chemical Aspects of Neuron-Glia Relationships. Oxford, UK: Pergamon, 1972). Однако, как было установлено позднее это был эффект экспериментальной технологии подготовки тканей, а реальное пространство сейчас оценивается от 10% до 30% (Van Harreveld A. The extracellular space in the vertebrate central nervous system. In: *The Structure and Function of Nervous Tissue*, edited by Bourne GH. New York: Academic, 1972, vol. IV, p. 447–511.)

Реальные процессы транспорта веществ в паренхиме гораздо сложнее, чем просто диффузия, они включают временное связывание веществ с рецепторами или элементами межклеточного матрикса, а также временное застревание в ловушках (Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological reviews*, 88(4), 1277-1340). Изменение межклеточного объема должно существенно влиять на эти процессы, так что есть все основания ожидать сильной зависимости скорости транспорта от его текущего значения.

В этой связи большое значение имеют недавние данные по динамической регуляции межклеточного объема. Давно известно, что интенсивная нейронная активность приводит к заметному (временному) изменению ионных градиентов, а следовательно – и к осмотическому перетоку воды. Ранее было установлено, что нейроны относительно устойчивы к перепадам осмолярности с точки зрения регуляции их объема, и его серьезные изменения обычно приводят к гибели клетки (Pasantes-Morales, H., & Tuz, K. (2006). Volume changes in neurons: hyperexcitability and neuronal death. In *Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation* (Vol. 152, pp. 221-240). Karger Publishers). В то же время, при распространяющейся деполяризации имеет место быстрое и обратимое изменение нейронного

объема, которое выглядит физиологичным (Zhou, N., Gordon, G. R., Feighan, D., & MacVicar, B. A. (2010). Transient swelling, acidification, and mitochondrial depolarization occurs in neurons but not astrocytes during spreading depression. *Cerebral cortex*, 20(11), 2614-2624).

Существенно иная ситуация с регуляцией объема астроцитов. В работе (Risher, W. C., Andrew, R. D., & Kirov, S. A. (2009). Real-time passive volume responses of astrocytes to acute osmotic and ischemic stress in cortical slices and in vivo revealed by two-photon microscopy. *Glia*, 57(2), 207-221) показано, что объем астроцитов быстро следуют изменениям ионного состава среды. В работе (Pannasch, U. et al. (2011). Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 201016650.) отмечается, что регуляция объема в сети астроцитов существенно отличается от того, что показывает одиночная клетка. Показано, что даже небольшие и физиологически нормальные колебания концентрации внеклеточного калия заметно меняют объем астроцитов (Florence, C. M., Baillie, L. D., & Mulligan, S. J. (2012). Dynamic volume changes in astrocytes are an intrinsic phenomenon mediated by bicarbonate ion flux. *PLoS One*, 7(11), e51124.) В работе (Murphy, T. R., Binder, D. K., & Fiocco, T. A. (2017). Turning down the volume: Astrocyte volume change in the generation and termination of epileptic seizures. *Neurobiology of disease*, 104, 24-32) описан и обсужден вклад регуляции объема астроцитов в генерацию паттернов активности при эпилепсии.

В свете указанного выше, именно астроциты выглядят ответственными за модуляцию межклеточного объема тканей мозга в ответ на изменение различных факторов (McBain, C. J., Traynelis, S. F., & Dingledine, R. (1990). Regional variation of extracellular space in the hippocampus. *Science*, 249(4969), 674-677).

Новые данные по динамической регуляции объема астроцитов получены и в связи с попытками прояснить различия в интенсивности дренажных процессов во сне и при бодрствовании (Ding, F., O'Donnell, J., Xu, Q., Kang, N., Goldman, N., & Nedergaard, M. (2016). Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. *Science*, 352(6285), 550-555.) Эти факты предполагает очевидную связь цикла сон-бодрствование с интенсивностью процессов дренажа и очистки от вредных метаболитов (Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Takano, T. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342(6156), 373-377).

В 2012 году новый раунд научной дискуссии был открыт в связи с предложенной гипотезой и "глимфатическом" пути очищения мозга (Iliff JF, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M 676 *Cell Tissue Res* (2016) 366:667–677 (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 4:147ra111; Iliff JJ, Goldman S., Nedergaard M. Clearing the mind: implications of dural lymphatic vessels for brain function. *Lancet Neuron*. 2015; 14(10): 977-979; Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013; 44:S93–5.10.1161/STROKEAHA.112.678698).

Для объяснения экспериментальных данных по быстрому проникновению флуоресцентных маркеров от оболочек в паренхиму мозга, был предложен механизм, включающий их быстрый транспорт по периваскулярному пространству (ПВП) проникающих артериол, "мотором" которого являются пульсации сосуда. Предложенная гипотеза удачно увязывала целый ряд экспериментальных наблюдений и предлагала довольно простой механизм. По этой причине, она была принята многими исследователями. Однако, критическое рассмотрение глимфатической гипотезы показывает, что не все звенья механизма объясняются однозначно. В частности, споры вызывает насосная роль пульсаций проникающих артериальных сосудов.

В обстоятельном обзоре (Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2014). Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids and Barriers of the CNS*, 11(1), 26.) рассмотрены несколько альтернативных вариантов организации потоков. Среди прочего, обосновывается практически полное отсутствие ре-перфузии из паренхимы в капилляры через ГЭБ. В то время как само наличие пульсаций можно считать доказанным фактом (Iliff, J. J., Wang, M., Zeppenfeld, D. M., Venkataraman, A., Plog, B. A., Liao, Y., ... & Nedergaard, M. (2013). Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18190-18199.; Kiviniemi, V., Wang, X., Korhonen, V., Keinänen, T., Tuovinen, T., Autio, J., ... & Nedergaard, M. (2016). Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity–Glymphatic pulsation mechanisms?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(6), 1033-1045.), их способность создать направленный поток жидкости вдоль ПВП оспаривается. В работе (Asgari, M., De Zélécourt, D., & Kurtcuoglu, V. (2016). Glymphatic solute transport does not require bulk flow. *Scientific reports*, 6, 38635) проведен анализ предложенного глимфатического механизма методом математического моделирования и сделан вывод, что наличие направленного переноса жидкости пульсациями сомнительно, и что дисперсия, а не конвекция, является наиболее вероятным механизмом транспорта веществ в паренхиме. Авторы (Diem, A. K., MacGregor Sharp, M., Gatherer, M., Bressloff, N. W., Carare, R. O., & Richardson, G. (2017). Arterial pulsations cannot drive intramural periarterial drainage: significance for A β drainage. *Frontiers in neuroscience*, 11, 475.) приходят к аналогичному выводу. Наконец, в работе (Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain

parenchyma. *Elife*, 6, e27679) предпринята обстоятельная попытка зафиксировать заявленные механизмы в паренхиме, однако полученные результаты свидетельствуют против глимфатического механизма.

В этой связи, неоднозначно выглядит и обсуждение роли аквапоринов AQP4. При общем согласии об их важной роли в перетоках воды в паренхиме, в том числе – при динамической регуляции объема астроцитов, в глимфатической гипотезе, им отведена роль основного проводника глимфатического потока (Asgari, M., De Zélicourt, D., & Kurtcuoglu, V. (2015). How astrocyte networks may contribute to cerebral metabolite clearance. *Scientific reports*, 5, 15024) (Nakada, T., Kwee, I. L., Igarashi, H., & Suzuki, Y. (2017). Aquaporin-4 functionality and Virchow-Robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1798). Однако, если направленный поток не наблюдается, то этот вопрос тоже становится неясен.

На настоящий момент, имеется растущее число публикаций, подвергающих сомнению существование глимфатического механизма в предложенной ранее форме (Smith, A. J., & Verkman, A. S. (2017). The “glymphatic” mechanism for solute clearance in Alzheimer’s disease: game changer or unproven speculation?. *The FASEB Journal*, 32(2), 543-551) и указывающих на существенные противоречия в экспериментальных данных (Bacyinski, A., Xu, M., Wang, W., & Hu, J. (2017). The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Frontiers in neuroanatomy*, 11, 101; Benveniste, H., Liu, X., Koundal, S., Sanggaard, S., Lee, H., & Wardlaw, J. (2018). The glymphatic system and waste clearance with brain aging: A review. *Gerontology*, 1-14) Как пример состояния проблемы на 2018 год, вот две обстоятельные обзорные статьи, первая из которых поддерживает наличие глимфатического механизма, а вторая – опровергает: (Plog, B. A., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13, 379-394; Abbott, N. J., Pizzo, M. E., Preston, J. E., Janigro, D., & Thorne, R. G. (2018). The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’ system?. *Acta neuropathologica*, 1-21). Таким образом, несмотря на значительный объем опубликованных экспериментальных данных, вопрос о конкретном механизме, управляющем транспортом веществ в области ПВП и, соответственно, ГЭБ, остается открытым.

Интересно, что аргументы и наблюдения противников глимфатической гипотезы хорошо согласуются с наблюдениями 27-летней давности (Ichimura T, Fraser PA, Cserr HF. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. *Brain Res*. 1991; 545(1–2):103–13) , согласно которым направление потока в разных частях ПВП в один и тот же момент времени может быть различным.

Для вопросов, связанных с открытием ГЭБ все обсужденное выше имеет важное значение, так как появляется все больше свидетельств того, что вещества, проникшие через открывшийся ГЭБ с высокой степенью вероятности будут перемещены в поверхностные слои кортекса и в лимфатические сосуды, нежели в глубинные части паренхимы. Потенциально, это может быть вторым после преодоления ГЭБ вызовом при решении задач доставки лекарственных средств, а потому прогресс в понимании этого вопроса востребован и высокоожидаем.

Около 28 % их всех известных заболеваний составляют болезни мозга (*Nature* 527, S151–S154 (19 November 2015) doi:10.1038/nature16028). Причиной тому является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), случайно открытый Паулем Эрлихом и его учеником Голдманом около 100 лет назад, но до сих пор не поддающийся пониманию ученых (P, Ehrlich, "Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine Farbenanalytische Studie", Berlin: Hirschwald (1885); E.E, Goldmann, "Vitalfärbung am Zentral-nervensystem". *Abh Preuss Akad Wissensch, Physkol Mathem Klasse*. 1,1-60 (1913); E.E, Goldmann, "The process of digestion: illustrated by the action of stains on the living tissues", *The Lancet*. 185, 69–71 (1913)).

Динамическая структура ГЭБ контролирует прохождение веществ из крови в ткани мозга и обратно (Abbott J. et al. Structure and function of the blood-brain barrier / *Neurobiol Dis*. 2010; 37(1):13-25). Этот важный природный механизм защиты мозга от проникновения в него токсинов, бактерий и вирусов, вместе с тем, создает большие трудности для доставки лекарственных препаратов в мозг. Даже такое состояние, как головная боль, зачастую не поддается фармакологической коррекции по причине того, что препараты не могут проникать через ГЭБ. Среди 7000 зарегистрированных в международной базе данных препаратов, только 5% способны проходить через ГЭБ и проникать в мозг (Pardridge WM / *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(5):494-500; Ghose AK / *J Comb Chem*. 1999; 1:55–68). В настоящий момент разработано более 50 различных методов воздействия на ГЭБ с целью его «открытия», включая ультразвуковые эффекты, введение маннитола в сонную артерию, инъекции лекарств через назальную лимфатику или в цистеру magna и др. (Kiviniemi, V. et al. Real-time monitoring of human blood-brain barrier disruption. *PLoS ONE*. 12(3): e0174072 (2017); Wu, S., et al. Intranasal Delivery of Neural Stem Cells: A CNS-specific, Non-invasive Cell-based Therapy for Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Clin. Cell. Immunol*. 4(3), PMID:24244890 (2013); Chu, P.-C. et al. Focused Ultrasound- Induced Blood-Brain Barrier Opening: Association with Mechanical Index and Cavitation Index Analyzed by Dynamic Contrast- Enhanced Magnetic-Resonance Imaging. *Sci. Rep*. 6, 33264; 10.1038/srep33264 (2016)). Проблеме посвящено около 20 обзоров и более 13000 научных статей, включая собственные работы коллектива авторов заявки (по данным Pub Med на период 11.10.2018 г.) (Hammarlund-Udenaes et al. *Drug Delivery to the Brain: Physiological*

Concepts, Methodologies and Approaches. Springer New York Heidelberg Dordrecht London: 2014; Mitragotri, S. Devices for overcoming biological barriers: The use of physical forces to disrupt the barriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 65, 100-103 (2013); Pandey, P.K., Sharma, A.K., Gupta, U. Blood brain barrier: An overview on strategies in drug delivery, realistic in vitro modeling and in vivo live tracking. *Tissue Barriers*. 4:1, e1129476 (2016); Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. Blood-brain barrier and laser technologies for drug brain delivery. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 10(5) (2017) 1730011, DOI: 10.1142/S1793545817300117; Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J., Rafailov E. Photodynamic opening of blood-brain barrier / *Biomedical Optics Express*. 2017. 8(11): <https://doi.org/10.1364/BOE.8.005040>). Однако, до сих пор ни один из описанных методов не внедрен в клиническую практику в силу инвазивности, сложности выполнения, отсутствия достижения достаточной терапевтической дозы в тканях мозга, развития побочных эффектов в виде вазогенной эдемы. Также, при общем фокусе на сам факт увеличения проницаемости ГЭБ, крайне недостаточно исследован вопрос направления и интенсивности транспорта веществ, преодолевших ГЭБ.

В целом, теоретические исследования транспортных процессов во внесосудистой и внеклеточной среде мозга следуют общей методологии, разработанной для изучения диффузии в сплошной среде, однородной на малых масштабах, и сталкивающейся с преградами на больших масштабах, см. обзор (Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological reviews*, 88(4), 1277-1340).

Эти методы используют детектирование меток различной природы, например, радиометок или флуоресцентных маркеров в рамках интегративного оптического подхода. Однако подавляющее большинство результатов и подходов к их интерпретации ограничены малой областью относительно однородных участков ткани и точечных источников, что допускает упрощенный анализ на основе уравнения Стокса-Эйнштейна. Более современные исследования сфокусированы на эффектах, соответствующих современному активному интересу к открытию гематоэнцефалического барьера, а именно количественной характеристике оттока во внеклеточное пространство и распространения там в терминах протяженности области диффузионного распространения и ее роста со временем (Pardridge, W. M. (2016). CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 13(7), 963-975). Однако этот подход ограничен регулярными областями в малой окрестности сосудов, где можно выделить короткую прямолинейную область в направлении нормали к стенке сосуда (Tétrault, S., Chever, O., Sik, A., & Amzica, F. (2008). Opening of the blood-brain barrier during isoflurane anaesthesia. *European Journal of Neuroscience*, 28(7), 1330-1341. ; Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679). Таким образом, вопросы глобальной количественной характеристики широких областей развитой сосудистой сетью, имеющей множественные источники утечки, являются по-прежнему открытыми и требуют дальнейших исследований, особенно во взаимодействии с клеточными и межклеточными свойствами тканей мозга (Whish, S., Dziegielewska, K. M., Møllgård, K., Noor, N. M., Liddel, S. A., Habgood, M. D., ... & Saunders, N. R. (2015). The inner CSF-brain barrier: developmentally controlled access to the brain via intercellular junctions. *Frontiers in neuroscience*, 9, 16).

В отношении активных свойств среды и характеризующего их математического аппарата следует отметить, что одна из актуальных областей современной теории диффузионных процессов связана с диффузией активных частиц («микрорывков», например, микроорганизмов, способных к самостоятельному движению, или частиц, получающих дополнительный импульс за счет несимметричных поверхностных реакций) (Romanczuk, P., Bär, M., Ebeling, W., Lindner, B., & Schimansky-Geier, L. (2012). Active brownian particles. *The European Physical Journal Special Topics*, 202(1), 1-162; Marchetti, M. C., Joanny, J. F., Ramaswamy, S., Liverpool, T. B., Prost, J., Rao, M., & Simha, R. A. (2013). Hydrodynamics of soft active matter. *Reviews of Modern Physics*, 85(3), 1143; Bechinger, C., Di Leonardo, R., Löwen, H., Reichhardt, C., Volpe, G., & Volpe, G. (2016). Active particles in complex and crowded environments. *Reviews of Modern Physics*, 88(4), 045006). С другой стороны, в самые последние годы исследователи начинают рассматривать и другую составляющую подобных систем: диффузию пассивных маркеров в активной среде.

Однако большинство модельных систем, относящихся к эксперименту, представляют собой модификации теории активных частиц, упомянутых выше (Patteson, A. E., Gopinath, A., Purohit, P. K., & Arratia, P. E. (2016). Particle diffusion in active fluids is non-monotonic in size. *Soft matter*, 12(8), 2365-2372; Hoh, N. J., & Zia, R. N. (2016). The impact of probe size on measurements of diffusion in active microrheology. *Lab on a Chip*, 16(16), 3114-3129; Burkholder, E. W., & Brady, J. F. (2017). Tracer diffusion in actin suspensions. *Physical Review E*, 95(5), 052605; Shin, J., Cherstvy, A. G., Kim, W. K., & Zaboronov, V. (2017). Elasticity-based polymer sorting in active fluids: a Brownian dynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(28), 18338-18347.), т.е. вмещающая среда рассматривается как слагающаяся из активных частиц и является, как правило, жидкой.

На другом конце шкалы находятся более абстрактные теоретические модели, которые рассматривают нестандартную диффузию в средах с флуктуирующим коэффициентом диффузии (Chechkin, A. V., Seno, F., Metzler, R., & Sokolov, I. M. (2017). Brownian yet non-Gaussian diffusion: from superstatistics to subordination of diffusing diffusivities. *Physical Review X*, 7(2), 021002; Sposini, V., Chechkin, A. V., Seno, F., Pagnini, G., & Metzler, R. (2018). Random diffusivity from stochastic

equations: comparison of two models for Brownian yet non-Gaussian diffusion. *New Journal of Physics*, 20(4), 043044; Lanoiselée, Y., & Grebenkov, D. S. (2018). A model of non-Gaussian diffusion in heterogeneous media. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 51(14), 145602.) Подобный активный интерес происходит из экспериментального обнаружения аномальных смещений меток на поверхности липидных мембран, результирующих, тем не менее, в распределении их плотности вероятности гауссова типа (Wang, B., Anthony, S. M., Bae, S. C., & Granick, S. (2009). Anomalous yet brownian. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(36), 15160-15164.), что привело к так называемой модели «диффундирующей диффузии» (Chubynsky, M. V., & Slater, G. W. (2014). Diffusing diffusivity: a model for anomalous, yet Brownian, diffusion. *Physical review letters*, 113(9), 098302).

При этом следует отметить, что данная проблема оставляет открытыми множество вопросов о взаимоотношениях математических моделей подобного поведения и их реальных биофизических реализациях (Metzler, R. (2017). Gaussianity fair: the riddle of anomalous yet non-Gaussian diffusion. *Biophysical Journal*, 112(3), 413).

В частности, существует совершенно не заполненный зазор между микроскопическими (субклеточными) и макроскопическими (усредненными с смысле подхода среднего поля) средами, в особенности в отношении движений в межклеточном пространстве активных и неупорядоченно расположенных клеток, что является вызовом как для теории, так и для эксперимента, равно как и для их координации между собой.

Известен ряд математических подходов, нацеленный на определение характерных свойств сложных паттернов (например, деформируемых тел, графов и сетевых структур) основывающихся на свойствах диффузии на таких структурах, так называемое «диффузионное отображение» (“diffusion map”) (Coifman, R. R., Lafon, S., Lee, A. B., Maggioni, M., Nadler, B., Warner, F., & Zucker, S. W. (2005). Geometric diffusions as a tool for harmonic analysis and structure definition of data: Diffusion maps. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(21), 7426-7431; Nadler, B., Lafon, S., Kevrekidis, I., & Coifman, R. R. (2006). Diffusion maps, spectral clustering and eigenfunctions of Fokker-Planck operators. In *Advances in neural information processing systems* (pp. 955-962)), связывающих свойства сложных путей распространения с малым набором основных собственных чисел соответствующих диффузионных операторов Фоккера-Планка, но при этом отмечается только ограниченное число самых первых попыток применить такой подход к задачам распространения жидкости в тканях мозга, например (Parekh, V. S., Jacobs, J. R., & Jacobs, M. A. (2014, March). Unsupervised nonlinear dimensionality reduction machine learning methods applied to multiparametric MRI in cerebral ischemia: preliminary results. In *Medical Imaging 2014: Image Processing*(Vol. 9034, p. 903420). International Society for Optics and Photonics; Aarabi, M. H., & Rad, H. S. (2014). Diffusion-Map: A Novel Visualizing Biomarker for Diffusion Tensor Imaging of Human Brain White Matter. In *Computational Diffusion MRI* (pp. 65-77). Springer).

Клеточной структурой, опосредующей комплекс процессов в непосредственно прилегающей к ГЭБ области является нейрососудистая единица (neurovascular unit). В то время как патологические состояния мозга обычно связывают с аномальной динамикой нейрональных сетей, в недавних исследованиях подчеркивается, что именно нейрососудистая единица вместе с изменениями в гемодинамике, может нести потенциальный вклад в патофизиологические процессы. В частности, показано, что восстановление ее целостности в постшемическом мозге может улучшить исход лечения у пациентов с инсультом (P. Katsel et al., Microvascular anomaly conditions in psychiatric disease. *Schizophrenia – angiogenesis connection, Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 327-339 (2017); Posada R. et al., Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity (Review Article), *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(231),1-19 (2014); Eliam R. et al., Astrocyte disruption of neurovascular communication is linked to cortical damage in an animal model of multiple sclerosis, *Glia*, 1-20 (2018)). Показано, что нейромедиаболические и нейрососудистым связи (neurovascular coupling, NVC) модифицируются при нейродегенеративных заболеваниях и процессах старения (Girouard, H., et al., Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 100, 28– 335. (2006); C. Lourenço, Age-Dependent Impairment of Neurovascular and Neurometabolic Coupling in the Hippocampus, *Frontiers in Physiology*, 9(913), 1-11 (2018)).

Для анализа закономерностей работы такой гетерогенной и многофункциональной структуры интенсивно используются методы математического моделирования. В обзоре, (C. Huneau, Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models, *Frontiers in Neuroscience*, 9(467), 1-12 (2015)), дана классификация математических моделей, посвященных нейрососудистым связям (NVC) и потоку в кровяном русле:

- 1) Подробные физиологические модели, в которых данные нейро-визуализации не рассматриваются (Bennett, M. et al., Origins of blood volume change due to glutamatergic synaptic activity at astrocytes abutting on arteriolar smooth muscle cells. *J. Theor. Biol.*, 250, 172– 185 (2008))
- 2) Модели, которые сфокусированы на взаимодействиях в капиллярах и венах при распространении волн давления в кровяном русле (Kong, Y., A model of the dynamic relationship between blood flow and volume changes during brain activation, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24, 1382– 1392, (2004); Drysdale P. et al., Spatiotemporal BOLD dynamics from a poroelastic hemodynamic model, *J. Theor. Biol.* 265, 524– 534 (2010); Aquino K. M. et al., Hemodynamic traveling waves in

human visual cortex. PLoS Comput. Biol. 8:e1002435 (2012)). Такие модели не учитывают контроль активности нейронами артериолярного потока.

3) Третья группа (так называемые модели NVC) включает модели, которые описывают полученные экспериментальные данные (МРТ и нейро-визуализации) и взаимосвязь между нейронной активностью и церебральным кровотоком. Эти модели также обычно содержат менее десятка параметров.

Третья группа моделей наиболее интересна с точки зрения объяснения анализа взаимосвязи нейронной активности и кровотока на основе экспериментальных данных, полученных методами МРТ и нейровизуализации, а также для исследований в рамках данного проекта. Эти модели можно разделить на описательные и объяснительные модели. К первой группе относятся модели, в которых воспроизводятся экспериментальные данные без объяснения лежащих в основе наблюдаемых феноменов биофизических механизмов, вторая группа включает модели, основу которых представляет описание физиологических процессов, по возможности, с использованием определенных биофизических параметров.

Модель Бакстона (Buxton, R. et al., Modeling the hemodynamic response to brain activation. NeuroImage, 23(Suppl. 1), S220–S233 (2004)) была разработана в основном для объяснения физиологического каскада от приложенного стимула к полученному ответу об уровне оксигенации крови (BOLD) с учетом экспериментальных данных о временной нелинейности сигналов BOLD и кровотока. Эта модель является чисто описательной на уровне NVC и основная идея лежит в линейной свертке функции предсказанной активности нейронов с функцией отклика кровотока. Эта модель показала, что наблюдаемое нелинейное поведение регулируется больше стимулируемой нейрональной активностью чем нейрососудистыми связями (NVC). Модель, разработанная Behzadi и Liu (Behzadi Y., and Liu, T., An arteriolar compliance model of the cerebral blood flow response to neural stimulus. Neuroimage 25, 1100–1111 (2005)), является чисто объяснительной и включает в себя множество биофизических параметров, полученных экспериментально. Она включает в себя в качестве основного компартмента, описание NVC, основанного на механизмах артериальной упругости (AC). Эта модель рассматривает индуцирование химического сигнала и включает в себя двухкомпонентное комплексное описание артериол для описания вынужденной релаксации клеток гладкой мускулатуры артериол и пассивного увеличения объема артериол.

Также была рассмотрена более сложная модель (Huppert T. et al., A multicompartment vascular model for inferring baseline and functional changes in cerebral oxygen metabolism and arterial dilation. J. Cereb. Blood Flow Metab. 27, 1262–1279 (2007)), включающая в себя несколько компартментов, разделяющих артерии (модель 3CW), капилляры и вены для расчета общего ответа потока в кровяном русле. Модель объединяет феноменологическую часть, касающуюся активности нейронов и «физиологическую» часть, которая включает детальное моделирование влияния потока артериол на капиллярный и венозный потоки. В целом, эта модель основана на формализме электрических схем для расчета гемодинамики в микрососудах мозга, однако результаты хорошо подтверждаются экспериментальными данными, полученными лазерной доплеровской потокометрией, и путем регистрации локального полевого потенциала в мозге крыс.

Простые описательные модели (DC и PI) с учетом реальной биофизических данных были разработаны в группах Zheng и Kim. (Zheng Y. et al., A dynamic model of neurovascular coupling: implications for blood vessel dilation and constriction. Neuroimage 52, 1135–1147 (2010)) (Kim J. et al., (2013). Model of the transient neurovascular response based on prompt arterial dilation, J. Cereb. Blood Flow Metab. 33, 1429–1439 (2013)). Первая модель описывает расширение-сужение микрососудов в ответ на добавление различных вазоактивных веществ (NO, EET, PG, K⁺); модель хорошо фиттирует данные показателей мозгового кровотока (CBF), полученных у крыс с использованием лазерного Допплер-анализа. Эта модель также может предсказывать изменения CBF при различной стимуляции, основанной на фиксированных параметрах. Вторая модель основана на предположении, что активность нейронов активирует поток, который сначала проникает в близлежащие капилляры и далее распределяется по артериолам через астроциты. В модели использовался электрический формализм для описания сопротивления и упругости кровотока во всей микроциркуляторном компартменте. Рассматриваемая в этой модели нейрональная активность приводит к модификации астроцитов при микроциркуляции, что приводит к расширению локальных капилляров, а также к уменьшению сопротивления у капилляров.

Некоторые модели, основанные на объединении данных из fMRI и EEG с моделью NVC, были разработаны (модель LEVC) в группе Riera (Riera, J. et al., Nonlinear local electrovascular coupling. II: from data to neuronal masses. Hum. Brain Mapp., 28, 335–354 (2007); Riera J et al., Nonlinear local electrovascular coupling. I: a theoretical model. Hum. Brain Mapp. 27, 896–914 (2006)), а затем были рассмотрены некоторые модификации модели LEVC в группе Rosa (Rosa M. et al.,

Bayesian comparison of neurovascular coupling models using EEG-fMRI. *PLoS Comput. Biol.*, 7:e1002070 (2011)). Основная идея данных моделей: нейросудистые связи осуществляются посредством передачи сигналов NO от нейронов к артериальным клеткам гладких мышц (SMC). В модели была получена нелинейная корреляция между частотой стимуляции и гемодинамическим ответом, что было подтверждено экспериментальными данными. В качестве заключения нужно отметить, что все рассмотренные модели в основном не предназначены для конкретного исследования NVC в нормальных и патологических условиях. Часть моделей (например, DC или PI) описывает процессы на макроскопическом уровне, игнорируя микроскопические взаимодействия в NVC, но другие, как 3CW и LEVC, могут быть полезны для понимания физиологических механизмов на микроскопическом уровне. Тем не менее, для описания конкретного состояния патологии нам нужны модели, которые объединяют как микроскопический, так и макроскопический уровни.

Методика молекулярной метки (MTV) представляет собой метод, основанный на локальном изменении оптических свойств молекул под действием лазерного импульса, который превращает их в трассирующие частицы потока жидкости или газа. Смещение в поле зрения этих молекулярных трассеров потоком может быть обнаружено с помощью соответствующих методов визуализации и использовано для оценки карт скорости потока (M. Koochesfahani, Manoochehr, and D. G. Nocera. "Molecular tagging velocimetry." *Handbook of experimental fluid dynamics* (2007)). MTV обладает преимуществом по сравнению с другими методами, так как трассеры молекулярного потока могут быть получены непосредственно из жидкости, например, гидроксильных радикалов (*OH) из водных растворов (André, M. A., Bardet, P. M., Burns, R. A., & Danehy, P. M. (2017). Characterization of hydroxyl tagging velocimetry for low-speed flows. *Measurement Science and Technology*, 28(8).] или озона (O₃) -водных комплексов [Ribarov, L. A., Wehrmeyer, J. A., Batliwala, F., Pitz, R. W., & DeBarber, P. A. (1999). Ozone tagging velocimetry using narrowband excimer lasers. *AIAA journal*, 37(6), 708-714), или предварительно смешиваются с жидкостью в виде люминесцентных макромолекул (Gendrich, C. P., & Koochesfahani, M. M. (1996). A spatial correlation technique for estimating velocity fields using molecular tagging velocimetry (MTV). *Experiments in Fluids*, 22(1), 67-77). В любом из перечисленных случаев этот метод обеспечивает минимально возможный размер трассировки потока и минимальное вторжение в динамику потока.

Эффект фотоиндуцированного усиления флуоресценции основан на эффекте цис-транс изомеризации молекул красителя, долгое время применялся исключительно для исследования в тонких пленках (O. Haruta, Y. Matsuo, K. Ijiri. Photo-induced fluorescence emission enhancement of azobenzene thin films. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. V. 313. P. 595-599(2008).) и полимерных матриц (F. Ma, N. Zhou, J. Zhu, W. Zhang, L. Fan, & X. Zhu. Light-driven fluorescence enhancement of phenylazo indazole-terminated polystyrene. *European Polymer Journal*. V. 45. №. 7. P. 2131-2137(2009)). В работе 2017 года (Namykin A. A. et al. Intravital molecular tagging velocimetry of cerebral blood flow using Evans Blue // *Journal of biophotonics*. – 2018. – С. e201700343) мы впервые наблюдали подобный эффект в водном растворе плазмы крови, что делает эффект перспективным для использования в велосиметрии, фотометрии, конфокальной микроскопии. Сродство с белками и неспособность Evans Blue проникать внутрь клеток позволяют применить эффект для измерения транспорта жидкостей в паренхиме мозга.

На данный момент для проверки гипотез транспорта жидкости в паренхиме мозга используют метод фотобесцвечивания флуоресценции (FRAP) (Smith A. J. et al. Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma // *Elife*. – 2017. – Т. 6. – С. e27679). В качестве красителя для данного метода используют декстран с различной массой (10-2000 а.е.м). К минусам данного метода можно отнести дорогостоящее оборудование, и медленную систему визуализации. Большинство методов на данный момент – это методы основанные на *in vitro* анализе диффузных потоков, которые предполагают запечатывание мозга по прошествии 30-180 минут после инъекций в цистерну магну, или спинномозговую жидкость (Yang L. et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer // *Journal of translational medicine*. – 2013. – Т. 11. – №. 1. – С. 107.), что делает невозможным отслеживание процессов диффузии в реальном времени. Также, к современным методам исследования глимфатических потоков в мозге можно отнести магнитно-резонансную энцефалографию (Kiviniemi V. et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity– Glymphatic pulsation mechanisms? // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Т. 36. – №. 6. – С. 1033-1045). С помощью МРЭ было обнаружено три вида пульсаций, по предположению авторов, способствующих перемещению жидкости в мозге, сердечную, респираторную, и низкочастотные пульсации. Данный метод не позволяет проводить исследования на уровне микроциркуляций потоков.

Научные конкуренты по тематике проекта.

В области изучения ГЭБ существуют много научных и успешных групп. Однако, если выделять среди них конкурентов, то следует уделить внимание основной проблеме ГЭБ – это методы его «открытия» и «закрытия» для развития фармакологических стратегий коррекции заболеваний центральной нервной системы. В этом аспекте появляется не так

много продвинутых научных групп, несмотря на кажущийся прогресс и успехи в указанном направлении.

Среди российских научных групп существует только два коллектива, которые обладают всеми необходимыми технологиями для изучения ГЭБ. Это группа академика В.П. Чехонина, которая сфокусирована на изучении ГЭБ при развитии онкологии мозга и депрессии, а также на развитии новых методов нанотехнологий для лечения болезней мозга.

У коллектива исполнителей проекта были совместные работы с этой группой

(Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Ekaterina Borisova, Latchezar Avramov, Ivan Fedosov, Anton Namykin, Arkady Abdurashitov, Sergey Serov, Alexey Pavlov, Ekaterina Zinchenko, Vlad Lichagov, Nikita Navolokin, Galina Maslyakova, Dan Zhu, Qingming Luo, Valery Tuchin, Jürgen Kurths. The stress and vascular catastrophes in newborn rats: mechanisms preceding and accompanying the brain hemorrhages / *Frontiers in Physiology*. Vol. 7. 2016 DOI: 10.3389/fphys.2016.00210).

Вторая российская группа – это коллектив под руководством А.Б. Салминой в Красноярском медицинском университете, который сосредоточен на исследованиях ГЭБ *in vitro* (Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Горина Я.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Панина Ю.А., Гасымлы Э.Д., Салмина А.Б. Перинатальное повреждение головного мозга сопровождается нарушением экспрессии белков суперсемейства SLC в клетках эндотелия микрососудов гиппокампа // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 2016. - 161 (6). - С.723-727; Кувачева Н.В., Моргун А.В., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Панина Ю.А., Бойцова Е.Б., Рузаева В.А., Труфанова Л.В., Салмина А.Б. Белки плотных контактов церебральных эндотелиоцитов в раннем постнатальном развитии // *Цитология*. - 2016. - Т. 58, № 5. - С.364-369; Кувачева Н.В., Моргун А.В., Комлева Ю.К., Хилажева Е.Д., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Арутюнян С.А., Салмина А.Б. Моделирование процессов развития прогениторных клеток головного мозга *in vitro* при действии факторов внешней среды // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. - 2015. - 2. - С.90-94). С этой группой также проводятся совместные научные работы: (Elena D. Osipova, Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya, Andrey V. Morgun, Natalia V. Pisareva, Natalia A. Malinovskaya, Elizaveta B. Boitsova, Elena A. Pozhilenkova, Olga A. Belova, Vladimir V. Salmin, Tatiana E. Taranushenko, Mami Noda and Alla B. Salmina. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability/ *Rev. Neurosci*. 2017. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0092>) и направлена в печать совместная публикация в "Scientific Reports" по звуковому методу «открытия» ГЭБ.

На международной арене существует несколько групп, которые можно выделить в качестве конкурентов. Первая группа – это «первооткрыватели» глимфатической системы, которая работает под руководством М. Нидергард (Iliff J et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β / *Science Translational Medicine*. 2012; 147:1-11; Iliff J. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI / *The Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123:1299-1309; Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiagarajan M, Wang B, Deane R, Benveniste H, Iliff J, Nedergaard M. *J Transl Med*. 2013 May 1; 11(1):107; Jessen NA1, Munk AS2, Lundgaard L2, Nedergaard M2. The Glymphatic System: A Beginner's Guide / *Neurochem Res*. 2015 Dec; 40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6. Epub 2015 May 7). В настоящий момент эта группа сосредоточена на детальной визуализации и исследовании глимфатического пути и активации процессов клиренса продуктов обмена из мозга в ночное время. Данный коллектив не занимается изучением взаимосвязи между глимфатической системой и проницаемостью ГЭБ.

Мировым лидером по изучению клеточных и субклеточных компонентов ГЭБ при различных состояниях организма является научная группа под руководством профессора Джоан Аббот - руководителя фармацевтического факультета Лондонского Королевского медицинского колледжа (Великобритания). Данная группа занимается изучением функциональной взаимосвязей структурных компонентов ГЭБ около 30 лет. Практически все научные публикации, посвященные ГЭБ, имеют ссылки на работы Дж. Аббот. Впервые в этой группе были проведены исследования, доказавшие, что ГЭБ присутствует у всех млекопитающих, но не во всех зонах мозга (Abbott N.J. et al., *Neurobiol Dis*. 2010; 37:13–25; Abbott N.J., *Cell Mol. Neurobiol*. 2005; 25:5–22; Abbott N.J., in *Physiology and Pharmacology of the Blood–Brain Barrier* (Bradbury M.W.B., Ed.). Heidelberg: Springer-Verlag; 1992:371–396). Однако данная группа не проводит исследований изменений ГЭБ в условиях развития инсульта и не фокусируется на исследованиях глимфатической системы мозга.

В области теоретических задач проекта, имеется научная группа профессора Ральфа Метцлера (Prof. Dr. Ralf Metzler), Потсдамский университет (<http://www.agnld.uni-potsdam.>), одного из ведущих мировых специалистов по аномальной диффузии (Metzler, R., & Klafter, J. (2000). The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach. *Physics Reports*, 339(1), 1-77.; Berkowitz, B., Klafter, J., Metzler, R., & Scher, H. (2002). Physical pictures of transport in heterogeneous media: Advection-dispersion, random-walk, and fractional derivative formulations. *Water Resources Research*, 38(10), 9-1.; Metzler, R., Jeon, J. H., Cherstvy, A. G., & Barkai, E. (2014). Anomalous diffusion models and their properties: non-stationarity, non-ergodicity, and ageing at the centenary of single particle tracking. *Physical Chemistry*

Chemical Physics, 16(44), 24128-24164; Cherstvy, A. G., & Metzler, R. (2016). Anomalous diffusion in time-fluctuating non-stationary diffusivity landscapes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(34), 23840-23852.), включая особенности, возникающие при учете существенной неоднородности среды, захвата маркеров ловушками и преградами, флуктуирующих свойств среды и т.п. В то же время основной фокус исследований данной группы сосредоточен на свойствах аномальной диффузии с точки зрения математической и теоретической физики, а в отношении интерпретации биофизических экспериментов - на транспортных процессах на клеточном уровне (см. например, обзор: Metzler, R., Jeon, J. H., & Cherstvy, A. G. (2016). Non-Brownian diffusion in lipid membranes: Experiments and simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(10), 2451-2467.)

на английском языке

An understanding of liquid flows' direction and the intensity in parenchyma is crucial not only for revealing mechanisms of brain drainage but also in the context of blood-brain barrier (BBB) permeability since these processes determine a location, a direction, and a relative speed of the transport of particular substances, which leaked through the open barrier.

This question remains not completely answered and still under an active consideration, in particular, due to the difficulties related to direct measurements of fluid flows in parenchyma's depth. One can note some recent successes of the usage of photobleaching techniques (Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679) as well as a development of special MRI technologies. In particular, a new MRI method was reported for an analysis of perivascular flows in rat's brain (Harrison, I. F., Siow, B., Akilo, A. B., Evans, P. G., Ismail, O., Ohene, Y., ... & Wells, J. A. (2018). Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *eLife*, 7, e34028.) and fluid flows in the human brain (Harrison, I. F., Siow, B., Akilo, A. B., Evans, P. G., Ismail, O., Ohene, Y., ... & Wells, J. A. (2018). Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *eLife*, 7, e34028; Eide, P. K., Vatnehol, S. A. S., Emblem, K. E., & Ringstad, G. (2018). Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from the human brain to cervical lymph nodes. *Scientific reports*, 8(1), 7194.)

Up to date, the basic conventional point of view was in an interpretation of transport processes in ICF as diffusive ones with the particular spread rates determined by multiple factors such as geometry (topology) of intercellular space and an interaction of molecules with receptors (Nicholson, C. (2001). Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue. *Reports on progress in Physics*, 64(7), 815.) At the same time, the relative intercellular volume is a key factor. Note that the study of the intercellular space and estimations of its volume are complicated by the changes of the brain's tissue during preparation. Thus, early measurements reported ICF volume as 5% (Johnston PV, Roots BI. *Nerve Membranes. A Study of the Biological and Chemical Aspects of Neuron-Glia Relationships*. Oxford, UK: Pergamon, 1972) but later it has been revealed this value originated from experimental artifacts connected with the protocol of tissue preparation; recent estimation of ICF give values from 10% to 30% (Van Harreveld A. The extracellular space in the vertebrate central nervous system. In: *The Structure and Function of Nervous Tissue*, edited by Bourne GH. New York: Academic, 1972, vol. IV, p. 447 – 511.)

Real transport processes of substances in parenchyma are sufficiently more complex than a simple diffusion, they include temporally binding substances by receptors and elements of intercellular matrix as well as hopping (Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological reviews*, 88(4), 1277-1340). A change of intercellular volume should sufficiently influence these processes, whence one can expect a valuable dependence on the transport speed on its instant value.

Within this context, recently obtained data on the dynamic regulation of the intercellular volume gain an important value. It is known for a long time that an intensive neuronal activity results in a significant (but temporal) change of ionic gradients and, as a result, in the osmotic water redistribution. It has been shown earlier that neurons are not sensitive to osmolarity changes considered from the point of view of volume regulations, and its significant changes lead to cell death. (Pasantes-Morales, H., & Tuz, K. (2006). Volume changes in neurons: hyperexcitability and neuronal death. In *Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation* (Vol. 152, pp. 221-240). Karger Publishers). At the same time, the spreading depolarization is accompanied by the fast and reversible change of the neuronal volume that looks quite physiological (Zhou, N., Gordon, G. R., Feighan, D., & MacVicar, B. A. (2010). Transient swelling, acidification, and mitochondrial depolarization occurs in neurons but not astrocytes during spreading depression. *Cerebral cortex*, 20(11), 2614-2624).

But the regulation of astrocytes volume is drastically different. The work (Risher, W. C., Andrew, R. D., & Kirov, S. A. (2009). Real-time passive volume responses of astrocytes to acute osmotic and ischemic stress in cortical slices and in vivo revealed by two-photon microscopy. *Glia*, 57(2), 207-221) demonstrated that the volume of astrocytes quickly follows the changes of ionic content of a medium. The work (Pannasch, U. et al. (2011). Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 201016650.) notes that the volume regulation in the case of an

astrocyte network sufficiently differs from the behavior of a single cell. It has been shown that even small and physiologically normal extracellular potassium oscillations significantly change the volume of astrocytes. (Florence, C. M., Baillie, L. D., & Mulligan, S. J. (2012). Dynamic volume changes in astrocytes are an intrinsic phenomenon mediated by bicarbonate ion flux. *PLoS One*, 7(11), e51124.) In the work (Murphy, T. R., Binder, D. K., & Fiacco, T. A. (2017). Turning down the volume: Astrocyte volume change in the generation and termination of epileptic seizures. *Neurobiology of disease*, 104, 24-32) the input of astrocyte volume regulation into the generation of epileptic activity patterns has been argued.

Taking into account the reasons mentioned above, namely astrocytes looks as units, which modulate the intercellular volume in brain's tissue as a response to the change of various factors (McBain, C. J., Traynelis, S. F., & Dingledine, R. (1990). Regional variation of extracellular space in the hippocampus. *Science*, 249(4969), 674-677).

New data on the dynamic regulation of the astrocyte volume were obtained due to the attempts to reveal differences in the drainage processes during sleep and wakefulness (Ding, F., O'Donnell, J., Xu, Q., Kang, N., Goldman, N., & Nedergaard, M. (2016). Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. *Science*, 352(6285), 550-555.) These facts assume an obvious interplay of the sleep-wake cycle and drainage and clearance intensities. (Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Takano, T. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342(6156), 373-377).

New round of the scientific discussion was started in 2012 due to an emergence of the hypothesis about the "glymphatic pathway" for brain's clearance (Iliff JF, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M 676 *Cell Tissue Res* (2016) 366:667–677 (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 4:147ra111; Iliff JJ, Goldman S., Nedergaard M. Clearing the mind: implications of dural lymphatic vessels for brain function. *Lancet Neurol*. 2015; 14(10): 977-979; Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013; 44:S93–5.10.1161/STROKEAHA.112.678698).

To explain experimental data on the fast spread of fluorescence markers from meninges to parenchyma, the mechanism of their fast transport inside the perivascular space (PVS) of arterioles, induced by the vessel's pulsations, has been proposed. This hypothesis was coordinated with a number of experimental observations and proposed a quite simple mechanism. For this reason, it was accepted among many researchers. However, the critical consideration of the glymphatic hypotheses shows that not all part of the mechanism have non-controversial explanations. In particular, the pumping role of pulsations is disputable.

The comprehensive review (Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2014). Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids and Barriers of the CNS*, 11(1), 26.) discusses several alternative variants for the flows' organization. Among other, a practically complete absence of re-perfusion from parenchyma to capillaries is argued. At the same time, while an existence of the pulsation is a proven fact (Iliff, J. J., Wang, M., Zeppenfeld, D. M., Venkataraman, A., Plog, B. A., Liao, Y., ... & Nedergaard, M. (2013). Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18190-18199.; Kiviniemi, V., Wang, X., Korhonen, V., Keinänen, T., Tuovinen, T., Autio, J., ... & Nedergaard, M. (2016). Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity–Glymphatic pulsation mechanisms?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(6), 1033-1045.), their ability to support a directional flow along PVS is contested. The analysis of the glymphatic mechanism evaluated in the work (Asgari, M., De Zélicourt, D., & Kurtcuoglu, V. (2016). Glymphatic solute transport does not require bulk flow. *Scientific reports*, 6, 38635) by simulations lead to the conclusion that an existence of the support of directed flows by pulsations is doubtful and the diffusion, not the convection, is the most probable source of the mechanical transport of substances into parenchyma. The authors of the work (Diem, A. K., MacGregor Sharp, M., Gatherer, M., Bressloff, N. W., Carare, R. O., & Richardson, G. (2017). Arterial pulsations cannot drive intramural periarterial drainage: significance for A β drainage. *Frontiers in neuroscience*, 11, 475.) agree with this conclusion. Finally, the work (Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679) attempted to reveal the mechanisms discussed above but the obtained results tell against the glymphatic mechanism.

Simultaneously, a role of aquaporins AQ4 also looks ambiguous. Although there is a concordance about their important role in the regulation of water flows in parenchyma, in particular, as regulators of the astrocytes volume, the glymphatic hypothesis assigns them a role of the main supporter of the glymphatic flow (Asgari, M., De Zélicourt, D., & Kurtcuoglu, V. (2015). How astrocyte networks may contribute to cerebral metabolite clearance. *Scientific reports*, 5, 15024) (Nakada, T., Kwee, I. L., Igarashi, H., & Suzuki, Y. (2017). Aquaporin-4 functionality and Virchow-Robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1798). On the other hand, if the directed flow is not observed, this question also is still unclear.

Recently, there is a growing number of publications, which doubt an existence of the glymphatic mechanism in the form proposed earlier (Smith, A. J., & Verkman, A. S. (2017). The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's

disease: game changer or unproven speculation?. The FASEB Journal, 32(2), 543-551) and pointing the crucial contradictions in the experimental data (Bacyinski, A., Xu, M., Wang, W., & Hu, J. (2017). The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance, and controversy. *Frontiers in neuroanatomy*, 11, 101; Benveniste, H., Liu, X., Koundal, S., Sanggaard, S., Lee, H., & Wardlaw, J. (2018). The glymphatic system and waste clearance with brain aging: A review. *Gerontology*, 1-14) As an example of the state of the art, one can mention two comprehensive reviews, one of which supports an existence of the glymphatic mechanism but another disproves it: (Plog, B. A., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13, 379-394; Abbott, N. J., Pizzo, M. E., Preston, J. E., Janigro, D., & Thorne, R. G. (2018). The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system?. *Acta neuropathologica*, 1-21). Thus, in spite of a large volume of published data sets, the question about the precise mechanism governing the transport of substances in PVS and BBB is still open.

It is interesting that arguments and observations of opponents of the glymphatic hypothesis are well correlated with the 27-years-old observations (Ichimura T, Fraser PA, Cserr HF. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. *Brain Res*. 1991; 545(1-2):103-13) according to which the flow direction in different parts of PVS may be different at the same time moment.

All issues discussed above are important for the questions related to the BBB opening because of an emergence of evidence those substances penetrated through the opened BBB will be transported into surface cortex layers and lymphatic vessels with a higher probability than to deep parts of parenchyma. Potentially, it may be the second, after BBB opening, the challenge for the solution of the drug delivery problem, and, as a result, a progress in the clarification of this question is highly demanded.

About 28% of all known diseases are brain disorders (Nature 527, S151 – S154 (19 November 2015) doi: 10.1038/nature16028). The reason for this is the blood-brain barrier (BBB), accidentally discovered by Paul Ehrlich and his student Goldman about 100 years ago, but still not well understood by the scientists (P, Ehrlich, "Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. 1885); EE, Goldmann, "Vitalfärbung am Zentral-nerven system". *Abh Preuss Akad Wissensch, Physkol Mathem Klasse*. 1.1-60 (1913); EE, Goldmann, "The process of digestion: illustrated by the action of stains on the living tissues", *The Lancet*. 185, 69-71 (1913)). The dynamic structure of the BBB could be described as a kind of specific customs that strictly controls the passage of substances from the blood into the brain tissue and vice versa (Abbot J. at al. *Dis*. 2010; 37 (1): 13-25). This is an important natural mechanism for protecting the brain from the toxins, bacteria and viruses entrance. But at the same time, the same protective property creates great difficulties for the delivery of drugs to the brain. In this situation, even a condition such as a headache often does not respond to pharmacological correction due to the fact that drugs cannot penetrate through the BBB.

For example, from among the 7,000 drugs registered in the international database, only 5% are able to pass through the BBB and enter the brain (Pardridge WM / *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6 (5): 494-500; Ghose AK / *J Comb Chem*. 1999 ; 1: 55-68). Currently, more than 50 different methods of "opening" the BBB have been developed, including ultrasound effects, the introduction of mannitol into the carotid artery, the injection of drugs through nasal lymphatics or into the Cisterna magna, etc. (Kiviniemi, V. et al. -Brain barrier disruption (PLOS) ONE.12 (3): e0174072 (2017); Wu, S., et al., ASCV-specific, Non-invasive Cell-based Therapy for Experimental Autoimmune. *J.Clin. Cell. Immunol*. 4 (3), PMID: 24244890 (2013); Chu, P.-C. et al., Focused Ultrasound-Induced Blood Analyzer by Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic-Resonance Imaging *Sci. Rep*. 6, 33264; 10.1038 / srep33264 (2016)).

About 20 reviews and more than 13,000 scientific articles have been devoted to this problem, including the team's own work (according to Pub Med up to October 11, 2018) Hammarlund-Udenaesjö et al. *Drug Delivery to the Brain: Physiological Concepts, Methodologies, and Approaches*. Springer New York Heidelberg Dordrecht London: 2014; Mitragotri, S. Devices for overcoming biological barriers: The use of physical forces to disrupt the barriers. *Adv. Drug.Deliv. Rev.*, 65, 100-103 (2013); Pandey, P.K., Sharma, A.K., Gupta, U. Blood brain barrier: An overview on strategies in drug delivery, realistic in vitro modeling and in vivo live tracking. *Tissue Barriers*. 4:1, e1129476 (2016); Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. Blood-brain barrier and laser technologies for drug brain delivery. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 10(5) (2017) 1730011, DOI: 10.1142/S1793545817300117; Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J., Rafailov E. Photodynamic opening of blood-brain barrier / *Biomedical Optics Express*. 2017. 8(11): <https://doi.org/10.1364/BOE.8.005040>). However, so far none of the described methods has been introduced into clinical practice due to invasiveness, the difficulty of implementation, the lack of achieving a sufficient therapeutic dose in the brain tissues, the development of side effects in the form of vasogenic edema. With main research focus laid on the BBB opening itself, the related issue of transport of substances after the BBB overcome was rarely addressed.

Generally, theoretical research of transport processes in brain's extravascular and extracellular medium operated within the general methodology developed for studying diffusion in continuous medium, uniform at small scales and having obstacles

in larger scales, see for a review (Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological reviews*, 88(4), 1277-1340). These methods utilize detection of tracers of different nature, e.g. either radiotracers or fluorescent markers detected via the integrative optical approach. But the majority of results and approaches to their interpretation are limited by the small region of relatively uniform parts of tissues and point-wise sources, which allows an analysis applying simplified Stokes-Einstein equation. More recent studies focused primarily on the effect of an active modern interest to the brain-barrier opening address to the quantification of the outflux to extravascular space and spreading there situation in terms of the diffusive distance and its growth with time (Pardridge, W. M. (2016). CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 13(7), 963-975). However, these approach is restricted to the regions in a small vicinity of regular vessels parts, where one can consider a short linear part of the normal to a vessel's boundary (Tétrault, S., Chever, O., Sik, A., & Amzica, F. (2008). Opening of the blood-brain barrier during isoflurane anaesthesia. *European Journal of Neuroscience*, 28(7), 1330-1341. ; Smith, A. J., Yao, X., Dix, J. A., Jin, B. J., & Verkman, A. S. (2017). Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679.). Thus, the questions of the global quantitative characterization of covering wide regions with the well-developed part of the vascular network having multiple sources of leakage are still open and require investigations, especially in an interplay with cellular and intercellular properties of brain's tissue (Whish, S., Dziegielewska, K. M., Møllgård, K., Noor, N. M., Liddelow, S. A., Habgood, M. D., ... & Saunders, N. R. (2015). The inner CSF-brain barrier: developmentally controlled access to the brain via intercellular junctions. *Frontiers in neuroscience*, 9, 16).

Respectively to the active properties of the medium and mathematical apparatus of their characterization, it should be noted that one of the active areas of the modern theory of diffusive processes is connected with the diffusion of active particles (microswimmers, e.g. microorganisms, which are able to self-propelled motion, particles self-moving due to unsymmetrical surface chemical processes, etc.) (Romanczuk, P., Bär, M., Ebeling, W., Lindner, B., & Schimansky-Geier, L. (2012). Active Brownian particles. *The European Physical Journal Special Topics*, 202(1), 1-162; Marchetti, M. C., Joanny, J. F., Ramaswamy, S., Liverpool, T. B., Prost, J., Rao, M., & Simha, R. A. (2013). Hydrodynamics of soft active matter. *Reviews of Modern Physics*, 85(3), 1143; Bechinger, C., Di Leonardo, R., Löwen, H., Reichhardt, C., Volpe, G., & Volpe, G. (2016). Active particles in complex and crowded environments. *Reviews of Modern Physics*, 88(4), 045006.).

On the other hand, during only the last years, researchers start to consider another counterpart of such systems: diffusion of passive tracers in an active medium.

However, the majority of the experiment-reliable systems considered recently represent some kind of modifications of the active particle theory mentioned above (Patteson, A. E., Gopinath, A., Purohit, P. K., & Arratia, P. E. (2016). Particle diffusion in active fluids is non-monotonic in size. *Soft matter*, 12(8), 2365-2372; Hoh, N. J., & Zia, R. N. (2016). The impact of probe size on measurements of diffusion in active microrheology. *Lab on a Chip*, 16(16), 3114-3129; Burkholder, E. W., & Brady, J. F. (2017). Tracer diffusion in active suspensions. *Physical Review E*, 95(5), 052605; Shin, J., Cherstvy, A. G., Kim, W. K., & Zaburdaev, V. (2017). Elasticity-based polymer sorting in active fluids: a Brownian dynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(28), 18338-18347.), i.e. the supporting medium is comprised of the active swimming particle itself and, as a rule, are fluids.

On another end of the scale, there are more abstract theoretical models, which considers non-standard diffusion in media with fluctuating diffusion coefficients (Chechkin, A. V., Seno, F., Metzler, R., & Sokolov, I. M. (2017). Brownian yet non-Gaussian diffusion: from superstatistics to subordination of diffusing diffusivities. *Physical Review X*, 7(2), 021002; Sposini, V., Chechkin, A. V., Seno, F., Pagnini, G., & Metzler, R. (2018). Random diffusivity from stochastic equations: comparison of two models for Brownian yet non-Gaussian diffusion. *New Journal of Physics*, 20(4), 043044; Lanoiselée, Y., & Grebenkov, D. S. (2018). A model of non-Gaussian diffusion in heterogeneous media. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 51(14), 145602.) This active interest originates from an experimental finding of anomalous displacements of tracers on the surface of lipid membranes resulting, however, in their probability density distribution of the Gaussian type (Wang, B., Anthony, S. M., Bae, S. C., & Granick, S. (2009). Anomalous yet Brownian. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(36), 15160-15164.) that led to the so-called model of "diffusive diffusivity" (Chubynsky, M. V., & Slater, G. W. (2014). Diffusing diffusivity: a model for anomalous, yet Brownian, diffusion. *Physical review letters*, 113(9), 098302).

But it should be pointed out that this problem still keeps open a variety of questions on the interplay of possible mathematical models of such a behaviour and their actual biophysical realizations (Metzler, R. (2017). Gaussianity fair: the riddle of anomalous yet non-Gaussian diffusion. *Biophysical Journal*, 112(3), 413).

In particular, there is a completely open gap between microscopic (sub-cellular) and macroscopic (average coarse-grained) media, especially related to the motion in the intercellular space of active disordered cells that is a challenge for both theory and experiment as well as for their coordination.

There are some mathematical approaches aimed in the characterization determination of intrinsic features for complex patterns (e.g. deformable bodies, graph and network structures) basing on the properties of diffusion on such structures, so-called "diffusion map" (Coifman, R. R., Lafon, S., Lee, A. B., Maggioni, M., Nadler, B., Warner, F., & Zucker, S. W. (2005).

Geometric diffusions as a tool for harmonic analysis and structure definition of data: Diffusion maps. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(21), 7426-7431; Nadler, B., Lafon, S., Kevrekidis, I., & Coifman, R. R. (2006). Diffusion maps, spectral clustering, and eigenfunctions of Fokker-Planck operators. In *Advances in neural information processing systems* (pp. 955-962), which connect complex path's properties with a small set of leading eigenvalues of the respective diffusion (Fokker-Planck) operators but where there are only a limited first attempts to apply them to the problems of fluid spread in extravascular brain tissues, e.g. (Parekh, V. S., Jacobs, J. R., & Jacobs, M. A. (2014, March). Unsupervised nonlinear dimensionality reduction machine learning methods applied to multiparametric MRI in cerebral ischemia: preliminary results. In *Medical Imaging 2014: Image Processing* (Vol. 9034, p. 90342O). International Society for Optics and Photonics; Aarabi, M. H., & Rad, H. S. (2014). Diffusion-Map: A Novel Visualizing Biomarker for Diffusion Tensor Imaging of Human Brain White Matter. In *Computational Diffusion MRI* (pp. 65-77). Springer).

The cellular structure, that performs many physiological functions in the area around BBB is known as a neurovascular unit. Pathological brain states are usually associated with an abnormal dynamics of neuronal networks, neurotransmitter and/or microglial dysfunction. However, recent studies, theoretical as well as experimental, highlight that the neurovascular unit accompanied by alterations in hemodynamic can be a potential contributor to the pathophysiology. In particular, it is shown that the recovering of neurovascular unit integrity in the post-ischemic brain can improve outcome in stroke patients (P. Katsel et al., Microvascular anomaly conditions in psychiatric disease. *Schizophrenia – angiogenesis connection*, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 327-339 (2017); Posada R. et al., Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity (Review Article), *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(231), 1-19 (2014); Eliam R. et al., Astrocyte disruption of neurovascular communication is linked to cortical damage in an animal model of multiple sclerosis, *Glia*, 1-20 (2018)). Also, neurometabolic and neurovascular coupling (NVC) is modified in neurodegenerative disorders and aging processes (Girouard, H., et al., Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 100, 28–335. (2006); C. Lourenço, Age-Dependent Impairment of Neurovascular and Neurometabolic Coupling in the Hippocampus, *Frontiers in Physiology*, 9(913), 1-11 (2018)).

To analyze the behavior of so heterogeneous and multifunctional “device” as neurovascular unit, the mathematical models are suitable and demanded. The recent review (C. Huneau, Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models, *Frontiers in Neuroscience*, 9(467), 1-12 (2015)) lists the developed mathematical models devoted to neurovascular coupling (NVC) and blood flows. It is possible to classify models to several groups:

- 1) Detailed physiological models in which neuroimaging data are not considered (Bennett, M. et al., Origins of blood volume change due to glutamatergic synaptic activity at astrocytes abutting on arteriolar smooth muscle cells. *J. Theor. Biol.*, 250, 172–185 (2008))
- 2) Models that are focused in the relationship in capillaries and veins during the propagation of pressure blood waves (Kong, Y., A model of the dynamic relationship between blood flow and volume changes during brain activation, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24, 1382–1392, (2004); Drysdale P. et al., Spatiotemporal BOLD dynamics from a poroelastic hemodynamic model, *J. Theor. Biol.* 265, 524–534 (2010); Aquino K. M. et al., Hemodynamic traveling waves in the human visual cortex. *PLoS Comput. Biol.* 8:e1002435 (2012)). Such models don't take into account the neuronal activity control of arteriolar flow.
- 3) The third group (so-called NVC models) includes models that describe obtained fMRI data and the relationship between the neural activity and cerebral blood flow. These models also contain less than tens of parameters.

The third group of models is most interesting from the point of view of explaining the interaction of neuronal activity and blood flow on the basis of experimental data obtained by the methods of MRI and neuroimaging. These models could be divided into descriptive and explanatory models. The first one reproduces experimental data without an explanation of underlying biophysical mechanisms, the second one is based on the description of realistic processes possibly using biophysical parameters.

The Buxton model (Buxton, R. et al., Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23(Suppl. 1), S220–S233 (2004)) was developed mainly to explain the physiological path from the stimuli to the blood oxygenation level-dependent (BOLD) response taking into account experimental data about temporal nonlinearity of both BOLD and blood flow signals; this model is purely descriptive in the level NVC and consists in a linear convolution of a predicted neuronal activity with a blood flow response function. This model has shown that temporal nonlinearities are connected and governed more by the stimulus to neuronal activity than NVC. The model developed by Behzadi and Liu is purely explanatory and includes a lot of biophysical parameters, obtained experimentally (Behzadi Y., and Liu, T., An arteriolar compliance model of the cerebral blood flow response to neural stimulus. *Neuroimage* 25, 1100–1111 (2005)). It includes as main part NVC compartment based on the arteriole compliance (AC). This model considers inducing chemical signal and two-compartmental complex description of arterioles to describe the forced relaxation of arteriole smooth muscle cells and

passive compliance of arterioles.

The more complicated model that includes multiple compartments separating arteries (3CW model), capillaries and veins for calculating the flow response (Huppert T. et al., A multicompartment vascular model for inferring baseline and functional changes in cerebral oxygen metabolism and arterial dilation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 1262–1279 (2007)). The model combines more descriptive part concerning of neuronal activity and the explanatory part that includes detailed modeling of the influence of the arteriole flow on the capillary and venous. In common sense, this model is based on the is based on electrical circuits formalism for calculating the hemodynamics in brain microvessels but results are well validated by the experimental data obtained by the laser Doppler flowmetry and by the recording of local field potential in rats brain.

Simple descriptive models (DC and PI) with taking into account of real biophysical data were developed by Zheng et al. (Zheng Y. et al., A dynamic model of neurovascular coupling: implications for blood vessel dilation and constriction. *Neuroimage* 52, 1135–1147 (2010)) and Kim et al. (Kim J. et al., (2013). Model of the transient neurovascular response based on prompt arterial dilation, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33, 1429–1439 (2013)). The first model describes dilation-constriction of microvessels in response to various vasoactive substances (NO, EET, PG, K⁺); it provides good fitting of experimental cerebral blood flow (CBF) measures obtained in rats using Laser Doppler. This model can also predict CBF changes in different stimulation paradigms based on fixed parameters. The second model is based on the assumption that neuronal activity induces flow cascade that reaches adjacent capillaries at first and further propagates to arterioles through astrocytes. This model uses an electrical formalism to represent the blood flow resistance and compliance in the whole microcirculatory circuit. The neuronal activity in this model results in the modification of astrocytes in microvasculature that leads to the dilation of local capillaries and also to decrease of capillaries resistance.

Some models based on the combining data from fMRI and EEG to model NVC have been developed (LEVC model) by Riera et al. (Riera, J. et al., Nonlinear local electrovascular coupling. II: from data to neuronal masses. *Hum. Brain Mapp.*, 28, 335–354 (2007); Riera J et al., Nonlinear local electrovascular coupling. I: a theoretical model. *Hum. Brain Mapp.* 27, 896–914 (2006)) and then some modifications of LEVC model were considered in (Rosa M. et al., Bayesian comparison of neurovascular coupling models using EEG-fMRI. *PLoS Comput. Biol.*, 7:e1002070 (2011)). The main idea of all models that NVC is mediated through NO signaling from neurons to arteriole smooth muscle cells (SMC). In the model, a nonlinear correlation between stimulation frequency and the hemodynamic response was obtained that was confirmed by experimental data. Finally, all considered models were rarely built for the specific investigation of NVC in normal and pathological conditions. The part of models (for example, DC or PI) describes processes at macroscopic level neglecting microscopic interactions in NVC but others, as 3CW and LEVC, could be useful for understanding physiological mechanisms on the microscopic level. Nevertheless, for the description of the specific pathology state, we need models, which combine both microscopic and macroscopic levels.

Molecular tagging velocimetry (MTV) is a method based on the local modification of optical properties of molecules by means of the laser pulse, which makes them tracing particles inside of fluid or gas flows. Displacements of these molecular tracers in the field of view can be detected by the appropriate methods of visualization and used for the mapping flows velocities

(M. Koochesfahani, Manoochehr, and D. G. Nocera. "Molecular tagging velocimetry." *Handbook of experimental fluid dynamics* (2007)). MTV has certain advantages over other methods since the tracers of the molecular flow can be formed from the liquid directly, e.g. using either hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) in water solutions (André, M. A., Bardet, P. M., Burns, R. A., & Danehy, P. M. Characterization of hydroxyl tagging velocimetry for low-speed flows. *Measurement Science and Technology*, 28(8). (2017).] or ozone-water complexes [Ribarov, L. A., Wehrmeyer, J. A., Batliwala, F., Pitz, R. W., & DeBarber, P. A., Ozone tagging velocimetry using narrowband excimer lasers. *AIAA Journal*, 37(6), 708-714 (1999).], or luminescent macromolecules preliminary mixed with the liquid (Gendrich, C. P., & Koochesfahani, M. M. (1996).

A spatial correlation technique for estimating velocity fields using molecular tagging velocimetry (MTV). *Experiments in Fluids*, 22(1), 67-77). Any of these listed methods assure the minimal available size of flows tracing and the minimal influence on the flows dynamics.

Photo-induced fluorescence enhancement effect is based on the cis-trans-isomerization of dye molecules, and was used for a long time in thin films only (O. Haruta, Y. Matsuo, K. Ijiro. Photo-induced fluorescence emission enhancement of azobenzene thin films. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, V. 313. P. 595-599 (2008).) and for polymer matrixes (F. Ma, N. Zhou, J. Zhu, W. Zhang, L. Fan, & X. Zhu. Light-driven fluorescence enhancement of phenylazo indazole-terminated polystyrene, *European Polymer Journal*, V. 45(7), 2131-2137(2009)).

In the work published in 2017 (Namykin A. A. et al. Intravital molecular tagging velocimetry of cerebral blood flow using Evans Blue, *Journal of biophotonics*, e201700343 (2018)) we observed for a first time such effect in the water solution of

blood plasma that makes this affect a perspective tool for its usage in the velocimetry, photometry, confocal microscopy. Affinity with proteins and inability of Evance Blue to penetrate cells allows for using this effect for the measurements of liquids transport in brain's parenchyma.

Recently, the method of fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) is used for testing hypothesis about fluid transport in brain's parenchyma (Smith A. J. et al. Test of the "glymphatic" hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma, *Elife*, V. 6, e27679 (2017)). Dextran with different molecular weight (10-2000 a.m.u.) are used for this method as a dye. One can note negative features of the method such as costly equipment and slow visualization system. To date, the majority of methods operate with the analysis of diffusion flows in vitro that implies isolation of brain's slices at 30–180 min following intrathecal infusion of CSF tracer (Texas Red- dextran-3, MW 3 kD; FITC- dextran-500, MW 500 kD) into the cisterna magna or lumbar spine. (Yang L. et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer, *Journal of translational medicine*, V. 11(1), 107 (2013)) that makes impossible real-time recording diffusion processes. Among other modern methods for studying glymphatic flows in the brain, one can list magnetic resonance encephalography (MRE) (Kiviniemi V. et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity–Glymphatic pulsation mechanisms? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, V. 36(6), 1033-1045 (2016)). Using MRE, three kinds of pulsations were discovered, that corresponds accordingly to the authors' opinion, to the displacement of a fluid in the brain, cardiac, respiratory, and low-frequency pulsations. At the same time, this method does not provide an opportunity to evaluate investigations at the microcirculatory level.

Scientific competitors.

In the field of study of the BBB, there are many successful groups. However, if competitors are singled out among them, then attention should be paid to the main problem of the BBB - these are methods of its "discovery" and "closure" for the development of pharmacological strategies for the correction of diseases of the central nervous system. In this aspect, there are not many advanced scientific groups, despite the apparent progress and progress in this direction.

Among the Russian scientific groups, there are only two teams that possess all the necessary technologies for studying the BBB. This is the group of academician V.P. Chekhonin, which focuses on the study of BBB in the development of brain oncology and depression, as well as the development of new methods of nanotechnology for the treatment of brain diseases. The team of project executors had collaborations with this group (Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Ekaterina Borisova, Latchezar Avramov, Ivan Fedosov, Anton Namykin, Arkady Abdurashitov, Sergey Serov, Alexey Pavlov, Ekaterina Zinchenko, Vlad Lichagov, Nikita Navolokin, Galina Maslyakova, Dan Zhu, Qingming Luo, Valery Tuchin, Jürgen Kurths. The stress and vascular catastrophes in newborn rats: mechanisms preceding and accompanying the brain hemorrhages / *Frontiers in Physiology*. Vol. 7. 2016 DOI: 10.3389/fphys.2016.00210).

The second Russian group is a team led by A. B. Salmina at the Krasnoyarsk Medical University, which focuses on in vitro BBB research (published in Russian: Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D., Pozhilenkova E.A., Gorina Ya.V., Malinovskaya N.A., Komleva Yu.K., Lopatina OL, Panina Yu.A., Gasimly ED, Salmina AB Perinatal brain damage is accompanied by impaired expression of proteins of the SLC superfamily in the endothelial cells of the microvessels of the hippocampus // *Bulletin of experimental biology and Medicine*. - 2016. - 161 (6) .- P.723-727; Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V., Khilazheva E.D., Pozhilenko a E.A., Panina Yu.A., Boitsova EB, Ruzaeva VA, Trufanova LV, Salmina AB Proteins of tight contacts of cerebral endothelial cells in early postnatal development // *Tsitologiya*.- 2016 .- T. 58, No. 5.- P.364-369; Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Komleva Yu.K., Khilazheva E.D., Gorina Ya.V., Lopatina O.L. , Arutyunyan SA, Salmina AB Modeling the development processes of progenitor brain cells in vitro under the action of environmental factors // *Cellular technologies in biology and medicine*. - 2015.- 2.- P.90-94). Project team has joint research with this group, manuscript on the "opening" of the BBB using sound has been submitted to "Scientific Reports": (Elena D. Osipova, Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya, Andrey V. Morgun, Natalia V. Pisareva, Natalia A. Malinovskaya, Elizaveta B. Boitsova, Elena A. Pozhilenkova, Olga A. Belova, Vladimir V. Salmin, Tatiana E. Taranushenko, Mami Noda and Alla B. Salmina. Gliotransmitters and cytokines in the control of the blood-brain barrier permeability / *Rev. Neurosci*. 2017. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0092>)

Outside Russia, there are several groups that can be distinguished as competitors. The first group is the "discoverers" of the glymphatic system, which is led by M. Nedergard (Iliff JJ et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β / *Science Translational Medicine*. 2012; 147:1-11; Iliff JJ. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI / *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:1299-1309; Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiagarajan M, Wang B, Deane R, Benveniste H, Iliff JJ, Nedergard M. *J Transl Med*. 2013 May 1;11(1):107; Jessen NA1, Munk AS2, Lundgaard I2, Nedergard M2. The Glymphatic System: A Beginner's Guide / *Neurochem*

Res. 2015 Dec;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6. Epub 2015 May 7). At the moment, this group is focused on the detailed visualization and study of the glymphatic pathway and the activation of the clearance processes of metabolic products from the brain at night. This team does not study the relationship between the glymphatic system and the permeability of the BBB.

The world leader in the study of the cellular and subcellular components of the BBB in various conditions of the body is a research group led by Professor Joan Abbot, Head of the Pharmaceutical Faculty of the Royal College of Medicine in London (United Kingdom). This group has been studying the functional relationships of the BBB structural components for about 30 years. Practically all scientific publications devoted to the BBB have references to the works of J. Abbot. For the first time in this group, studies were conducted that proved that BBB is present in all mammals, but not in all areas of the brain (Abbott N.J. et al., Neurobiol Dis. 2010;37:13–25; Abbott N.J., Cell Mol. Neurobiol. 2005;25:5–22; Abbott N.J., in Physiology and Pharmacology of the Blood–Brain Barrier (Bradbury M.W.B., Ed.). Heidelberg: Springer-Verlag; 1992:371–396). However, this group does not conduct research on changes in the BBB under conditions of stroke and does not focus on studies of the glymphatic system of the brain.

In the field of theoretical tasks of the project, the scientific group of Prof. Dr. Ralf Metzler, the University of Potsdam (<http://www.agnld.uni-potsdam.>), who is one of the world's leading experts on anomalous diffusion (Metzler, R., & Klafter, J. (2000). The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach. Physics Reports, 339(1), 1–77.; Berkowitz, B., Klafter, J., Metzler, R., & Scher, H. (2002). Physical pictures of transport in heterogeneous media: Advection-dispersion, random-walk, and fractional derivative formulations. Water Resources Research, 38(10), 9–1.; Metzler, R., Jeon, J. H., Cherstvy, A. G., & Barkai, E. (2014). Anomalous diffusion models and their properties: non-stationarity, non-ergodicity, and ageing at the centenary of single particle tracking. Physical Chemistry Chemical Physics, 16(44), 24128–24164; Cherstvy, A. G., & Metzler, R. (2016). Anomalous diffusion in time-fluctuating non-stationary diffusivity landscapes. Physical Chemistry Chemical Physics, 18(34), 23840–23852.), including features arising from consideration of significant heterogeneity of the medium, trapping markers by traps and obstacles, fluctuating properties of the medium, etc. At the same time, the main focus of research of this group is focused on the properties of anomalous diffusion from the point of view of mathematical and theoretical physics, and in relation to the interpretation of biophysical experiments, on transport processes at the cellular level (Metzler, R., Jeon, J. H., & Cherstvy, A. G. (2016). Non-Brownian diffusion in lipid membranes: Experiments and simulations. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1858(10), 2451–2467.)

4.6. Предлагаемые методы и подходы, общий план работы на весь срок выполнения проекта и ожидаемые результаты (объемом не менее 2 стр.; в том числе указываются ожидаемые конкретные результаты по годам; общий план дается с разбивкой по годам)

на русском языке

Все экспериментальные исследования на мышах будут проводиться в соответствии с установленными правилами проведения исследований на животных (Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies, Guide for the care and use of laboratory animals. 8th edition. Washington: The National Academies Press; 2011. <http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>. [Accessed 28 Feb 2012]). Экспериментальные протоколы утверждены локальной этической комиссией ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» (Протокол 7 от 07.02.2017 г.). Эксперименты будут проводиться на половозрелых самцах мышей (20–25 гр.) линии C57BL. В каждом эксперименте для достаточной статистики будет не менее 10- мышей в контрольной и экспериментальной группах.

Флуоресцентная микроскопия. Для визуализации пространственного распределения красителя Evans Blue, введенного в лимфатическую систему будет использованы методы прижизненной флуоресцентной микроскопии. Для этого используется разработанная нами специализированная установка прижизненной микроскопии широкого поля зрения. В системе используется объектив увеличением 5.5x с числовой апертурой 0.12. Регистрация флуоресцентного изображения осуществляется при помощи монохромной КМОП камерой (DCC1545M, Thorlabs Inc, США) через отключаемый полосовой интерференционный светофильтр с длиной волны отсечки 650 нм (FELH0650, Thorlabs Inc, США). Возбуждение флуоресценции красителя осуществляется при помощи непрерывного полупроводникового лазера с длиной волны 650 нм, мощностью 160 мВт (50000463, Laserlands.net, КНР). Лазерный пучок расширяется цилиндрической линзой с фокусным расстоянием 50 мм и направляется на исследуемый объект под углом 45 градусов к оси объектива. Система также обеспечивает возможность визуализации кровеносных сосудов в геометрии обратного рассеяния с использованием зеленого светодиодного кольцевого осветителя. При использовании объективов большего увеличения в системе используется режим одно и трехканальной эпифлуоресценции с использованием стандартных

наборов светофильтров для микроскопа Zeiss Axio Imager (49030; 49019; 69000; 39000; 49002; 49004) и установка каждого набора: 91029, Chroma Technology Corporation, США). Для регистрации изображения будет использована монохромная КМОП камера с темновым шумом 6 e⁻ (Basler AG, Германия) .

Для изучения дренажной функции мозга будут применяться оригинальные разработки коллектива НИР (J Biophotonics. 2018 doi: 10.1002/jbio.201700287; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380947>; Journal of Biomedical Optics 2017 Dec;22(12):1-9. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275545>). Будут вводиться красители в паренхиму мозга (Ar -2,0; L 2,0; V 2,0, TBS -2 мм) с последующим наблюдением миграции красителя из тканей мозга

Методы оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера. Для анализа проницаемости ГЭБ будут использоваться методы МРТ, двух-фотонной и конфокальной микроскопии, и стандартные тесты с красителем Evans Blue и декстран (70 кДа) (Semyachkina-Glushkovskaya O., Rafailov. E., Kurths J. et al. Biomedical Optics Express. 2017. 8 (11): <https://doi.org/10.1364/BOE.8.005040>). Традиционный способ оценки пропускной способности ГЭБ с использованием внутривенного введения красителя (2% Evans blue в 0,1 М растворе фосфатного буфера) и последующим флуориметрическим определением красителя в тканях мозга на спектрофлуориметре (Cary Eclipse spectrofluorometer, Agilent, USA). Данный краситель (961 кДа) образует комплексы с белками плазмы, формируя комплекс (68,5 кДа), который не проникает в обычных условиях через ГЭБ (Belayev L. et al. (1996) Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res 739:88–96). В случае нарушения ГЭБ, в частности, при повышении его пропускной способности при геморрагическом инсульте краситель проникает через ГЭБ и окрашивает мозговую ткань в голубой цвет. В исследованиях также будет использоваться метод МРТ с разработанными коллективом компьютерными подходами и программным обеспечением для анализа даже слабых изменений в проницаемости церебральных сосудов.

Метод двух-фотонной микроскопии будет применяться с использованием флуоресцентных сосудистых меток разного размера (тетраметилродамин+ 70кДа декстран (10мг/100 гр, iv, Invitrogen); флуорисцин+3кДа декстран ((20 мг/100 гр, iv, Invitrogen); Alexa555+альбумин (9,25 мг/100 гр, iv, Invitrogen); эндотелия кровеносных сосудов CD31 и лимфатических сосудов Lyve-1. Подробное описание метода (David Fernández-López et al. (2012) Blood–Brain Barrier Permeability Is Increased After Acute Adult Stroke But Not Neonatal Stroke in the Rat // The Journal of Neuroscience, 32(28):9588 –9600; Nadia Aalling et al. Glymphatic system – a Beginner's Guide / Neurochemical Research. 2015. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6). Двух-фотонное лазерное сканирование изображений обеспечивает оптические возможности секционирования на глубине более 1 мм с высоким пространственным разрешением 0,15 мкм, что делает его методом выбора для прижизненной визуализации сосудов мозга и проницаемости ГЭБ.

Методы анализа изображений будут базироваться на оригинальных подходах, предложенных авторами (в том числе зарегистрированной программой для ЭВМ №2018660761 (2018) и робастным алгоритмом регрессии Physica A 434 (2015) 257–267, который допускает обработку сигналов, в том числе, с большими выбросами и шумом, описываемым аномальными функциями распределения вероятности), а также на современных многомасштабных методах, таких как вейвлетное и кувлетное преобразования, которые будут адаптированы к конкретным задачам данного проекта.

Использование красителя Evans Blue для проявления процессов в межклеточном пространстве является мотивирующей причиной для разработки методов обработки в цветовом пространстве, адресованных не только приборной реализации, которая имеет ограниченное разрешение в случае относительно зашумленных биофизических изображений, но и программному усилению зарегистрированных распределений распространяющегося маркера. Введение вращений в цветовом пространстве в течение процесса перколяции увеличивает число степеней свободы для анализируемых образцов по сравнению с записями флуоресценции на одной длине волны, а также в комбинации с ними.

Еще одним ключевым подходом является учет динамических аспектов плотности маркеров в координации с текущей формой распределения и регистрацией соответствующих флуктуаций и регулярных изменений межклеточной «несущей матрицы». Данную цель планируется достичь двумя наборами методов: i) основанным на вейвлет-преобразовании подходом к выявлению транзитных наблюдаемых стохастических распространяющихся процессов (Phys. Rev. E 93 (2016) 052104) и ii) корреляционным анализом между детектируемыми паттернами, выделенными из зарегистрированных изображений, и тестовой библиотекой паттернов сгенерированных физически-обоснованными системами, численно моделирующими распространение на множестве топологий, которые играют роль обучающего множества (предварительные результаты использованы в зарегистрированной программе для ЭВМ №2018660761 (2018); они будут обобщены в ходе реализации проекта). Второй из упомянутых подходов подразумевает также приложение алгоритмов классификации изображений, применяемых в алгоритмах анализа больших данных,

модифицированных к частным задачам настоящего проекта.

Теоретические и модельные исследования в ходе проекта будут опираться как на классические, так и на недавно разработанные методы анализа данных и моделирования. Так, для решения задач фильтрации шума и распознавания пространственно-временных структур будут использованы специально разработанные модификации вейвлет-анализа. Разработка теоретического описания транспорта веществ в паренхиме будет опираться на самые недавние разработки в области аномальной диффузии и т.н. "суперстатистики", а также на подход "среднего поля" в описании сложной динамики транспорта в многослойной среде. Разработка математических моделей будет основана на балансе между феноменологическим и функциональным (основанным на физиологических механизмах) моделированием, что позволит как учесть уже накопленные количественные данные по физиологии мозга, так и "перекрыть брешь" в тех аспектах задач, где необходимые параметры пока еще не установлены.

Анализ сложных взаимодействий диффузионного распространения со свойствами активной среды будет выполняться с использованием прототипической модели активной среды с диффузионно-индуцированными процессами в толще, регулируемые втоком через границы [Postnikov, E. B., Verisokin, A. Y., Vervevko, D. V., & Lavrova, A. I. (2010). Self-sustained biochemical oscillations and waves with a feedback determined only by boundary conditions. *Physical Review E*, 81(5), 052901], что может иметь результатом не только однонаправленное распространение, но и проявление более сложной динамики, включая структурообразование и даже хаотическую динамику [Vervevko, D. V., Verisokin, A. Y., & Postnikov, E. B. (2017). Mathematical model of chaotic oscillations and oscillatory entrainment in glycolysis originated from periodic substrate supply. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 27(8), 083104]. Подобный подход будет играть роль концептуальной упрощенной схемы, которая учитывает процессы обратной связи при взаимодействии диффундирующих маркеров и активной среды. Определенным аргументом в поддержку использования моделей с кубической нелинейностью рассматриваются результаты, которые показывают, что нейродинамические уравнения ФитцХью-Нагумо могут быть адаптированы к количественному описанию измеримых бифизических данных [Postnikov, E. B., & Titkova, O. V. (2016). A correspondence between the models of Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo revisited. *The European Physical Journal Plus*, 131(11), 411; Postnikov, E. B., Titkova, O. V., & Lavrova, A. I. (2017). Scaled FitzHugh-Nagumo equations as building blocks for modelling dynamics adjusted to measurable biophysical data. In *Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS)*, 2017 International Conference on (pp. 13-14). IEEE.]

План исследований по годам

2019г.:

План исследований:

1. Отработка неинвазивных фотодинамических методов повышения проницаемости ГЭБ у мышей на основе использования лазера 635 нм + 5-аминолевуленовая кислота и лазера 1268 нм без фотосенсибилизатора.
2. Исследование особенностей эффекта фотоиндуцированного усиления флуоресценции, важных для его применения в качестве молекулярной метки при исследовании диффузных процессов в паренхиме мозга.
3. Разработка методов количественного определения параметров, характеризующих диффузионное распространения в межклеточном пространстве паренхимы и их тестирование с использованием модельных эквивалентных сред.
4. Разработка количественной математической модели нейроваскулярных связей в ее локальном варианте (без учета латеральных взаимодействий функциональных слоев).
5. Теоретическое и вычислительное сравнительное исследование существующих гипотез о конвективной составляющей периваскулярного транспорта.

Ожидаемые результаты:

1. Новые научные количественные данные о фотодинамическом повышении проницаемостью ГЭБ на основе данных спектрофлуориметрического метода оценки экстравазации альбуминового комплекса красителя Evans Blue; о фотодинамическом повышении проницаемости ГЭБ для декстрана 70 кДа, включающие результаты *ex vivo* (конфокальная микроскопия) и *in vivo* (двух-фотонная микроскопия); о лазерных доза-зависимых изменениях в проницаемости ГЭБ на основе комбинированного применения спектрофлуориметрического (введение Evans Blue) и конфокального (введение декстрана) методов.
2. Результаты исследования оптических свойств тканей мозга для лазерного излучения на длине волны 635 нм. Экспериментальные протоколы по применению метода ФИУФ для исследования диффузных процессов в паренхиме мозга.
3. Адаптированный к задачам проекта метод робастной корреляционной регрессии для нахождения эффективного коэффициента диффузии, степенных показателей эффективного масштабирования О'Шонесси-Прокаччи и выявления диффузионно-релаксационных мод, а также его программная реализация.

4. Математическая модель нейроваскулярных связей в ее локальном варианте, включающая как теоретическую формулировку в форме системы дифференциальных уравнений и физиологически релевантных наборов параметров, так и вычислительную реализацию в форме готовой в применении компьютерной программы.
5. Выводы о состоятельности и перспективности существующих существующих гипотез о конвективной составляющей периваскулярного транспорта. Обоснованное решение по выбору рабочей гипотезы для этапа 2 года работ по проекту.

2020г.:

План исследований:

1. Выявление функциональных взаимосвязей между фотодинамическим открытием ГЭБ и активацией мозгового дренажа и лимфатического очищения от соединений, пересекающих ГЭБ и накапливающихся в тканях мозга мышей, включая: изучение влияния открытия ГЭБ на лимфатическое дренажирование на основе оценки изменения объема спинномозговой жидкости у мышей; исследование активности выведения красителей из тканей мозга в условиях интактного и открытого ГЭБ с применением оптической когерентной томографии и золотых наночастиц в качестве контрастных веществ, конфокальной микроскопии и внутривенного введения декстрана 70 кДа с последующей оценкой его выведения по менингеальной лимфатике; иммуногистохимическое исследование состояния менингеальных лимфатических сосудов в условиях фотодинамического повышения проницаемости ГЭБ; МРТ анализ изменения количества жидкости в тканях мозга после фотодинамического повышения проницаемости ГЭБ и проведение корреляционного анализа между открытием ГЭБ и активностью лимфатического дренажирования.
2. Разработка аппаратуры для метода ФИУФ в части оптической системы ввода «пишущего» лазера с возможностью изменения конфигурации изображения получаемой в плоскости объекта, а также одновременной или с задержкой по времени «записи» в плоскости изображения.
3. Разработка методов для обработки изображений, основанных на обработке комбинированного (в цветовом пространстве и флуоресцентного) сигнала, предназначенного для восстановления динамики локальных межклеточных объемов, регулируемых изменениями объемов окружающих клеток.
4. Разработка методов физиологически адекватного модельного представления латеральных взаимодействий основных компонентов нейроваскулярной единицы: нейронов, астроцитов, артериол.
5. Разработка математической модели управляемого пульсациями распределения потоков жидкости в области, прилегающей к ГЭБ.

Ожидаемые результаты:

1. Новые научные данные: о влиянии открытого ГЭБ на лимфатическое дренажирование на основе оценки изменения объема спинномозговой жидкости у мышей; об активности выведения красителей из тканей мозга в условиях интактного и открытого ГЭБ с применением оптической когерентной томографии и золотых наночастиц в качестве контрастных веществ, конфокальной микроскопии и внутривенного введения декстрана 70 кДа с последующей оценкой его выведения по менингеальной лимфатике; данные иммуногистохимического исследования состояния менингеальных лимфатических сосудов в условиях фотодинамического повышения проницаемости ГЭБ; МРТ анализа изменений количества жидкости в тканях мозга после фотодинамического повышения проницаемости ГЭБ; результаты корреляционного анализа между открытием ГЭБ и активностью лимфатического дренажирования.
2. Созданные оптические схемы для получения сложных двумерных изображений в плоскости объекта, таких как массив точек, как одновременных, так и точек с задержкой по времени, аппаратно-программные решения для режимов (1) длительного сбора данных с той же точки; (2) для минимизации воздействия лазерного излучения на исследуемый объект, (3) для полнокадрового наблюдения за процессом смещения и изменения областей с фотоиндуцированной увеличенной флуоресценцией (сетка точек наблюдения).
3. Количественные динамические характеристики изменений клеточных и межклеточных объемов, а также их взаимодействия с характеристиками среды, как носителя распространяющихся меток; соответствующее программное обеспечение, решающее эти задачи.
4. Вычислительная реализация (модель+реализующая расчеты программа) математической модели активности нейроваскулярных связей для фрагмента паренхимы с характерным размером, равным среднему расстоянию между проникающими артериолами.
5. Качественные (направление) и количественные (поток) оценки управляемого пульсациями распределения потоков жидкости в области, прилегающей к ГЭБ.

2021г.:

План исследований:

1. Изучение циркадных изменений в проницаемости ГЭБ и его устойчивости к повреждающим воздействиям у мышей

на основе, включая: корреляционный анализ между ЭЭГ показателями развития сна и изменениями в проницаемости ГЭБ; исследование устойчивости ГЭБ к фотодинамическому открытию в условиях глубокого и быстрого сна; разработку метода неинвазивного фотодинамического повышения ночной проницаемости ГЭБ к липосомам и лекарственным препаратам (флуоресцентный глибенкламид).

2. Исследование паттернов пространственного распределения и смещения красителя Evans Blue методом на основе эффекта фотоиндуцированного усиления флуоресценции.

3. Финальная валидация разработанных моделей и алгоритмов анализа диффузионного распространения меток и их характеристика в соответствии с моделями связанных клеточных и межклеточных процессов.

4. Вычислительное исследование взаимосвязи активности нейроваскулярных единиц, модуляции межклеточного объема и результирующих изменений в процессе диффузии веществ в паренхиме.

5. Вычислительное исследование возможных сценариев распределения и интенсивности потоков прошедших ГЭБ веществ в различных условиях (сон, бодрствование, степень проницаемости ГЭБ).

Ожидаемые результаты:

1. Результаты корреляционного анализа между ЭЭГ показателями развития сна и изменениями в проницаемости ГЭБ (в условиях внутривенного введения во время сна животного декстрана 70 кДа через катетер, с последующей оценкой проницаемости ГЭБ к этому красителю на конфокальном микроскопе); новые научные данные об устойчивости ГЭБ к фотодинамическому открытию ГЭБ в условиях глубокого и быстрого сна;

-Новый метод неинвазивного фотодинамического повышения ночной проницаемости ГЭБ к липосомам и лекарственным препаратам (флуоресцентный глибенкламид).

2. Новые данные экспериментов по одновременно-многоточечному анализу паттернов светимости красителя Evans Blue в паренхиме мозга лабораторных животных в различном из состоянии.

3. Компьютеризированная технология количественной оценки распространения в мозговой ткани оптически детектируемых меток координированной с биофизической моделью воспроизводящей и объясняющей механизмы транспортных и регуляторных процессов в паренхиме мозга.

4. Результаты предсказательного моделирования согласованного изменения активности нейроваскулярных единиц, модуляции межклеточного объема и результирующих изменений в процессе диффузии веществ в паренхиме.

5. Результаты модельной и теоретической оценки наиболее вероятных сценариев распределения и интенсивности потоков прошедших ГЭБ веществ в различных физиологических условиях.

на английском языке

All procedures were performed in accordance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ((Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies, Guide for the care and use of laboratory animals. 8th edition. Washington: The National Academies Press; 2011. <http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>. [Accessed 28 Feb 2012]). The experimental protocols were approved by the Local Bioethics Commission of the Saratov State University (Protocol 7, 07.02.2017). Experiments will be performed on adult male mice (20-25 g.) of the C57BL line. In each experiment for sufficient statistics there will be at least 10 mice in the control and experimental groups.

Fluorescence microscopy. To visualize the spatial distribution of the Evans Blue dye introduced into the lymphatic system, methods of intravital fluorescence microscopy will be applied. For this purpose, we have developed a specialized device for intravital microscopy of a wide field of view. The system uses a 5.5x zoom lens with a numerical aperture of 0.12. The fluorescent image is recorded with a monochrome CMOS camera (DCC1545M, Thorlabs Inc, USA) through a switchable bandpass interference filter with a cut-off wavelength of 650 nm (FELH0650, Thorlabs Inc, USA). The dye fluorescence is excited by a continuous semiconductor laser with a wavelength of 650 nm and a power of 160 mW (50000463, Laserlands.net, PRC). The laser beam is expanded by a cylindrical lens with a focal length of 50 mm and is directed to the object under study at an angle of 45 degrees to the axis of the objective. The system also provides the ability to visualize blood vessels in the backscatter geometry using a green LED ring illuminator. When using larger magnification lenses, the system uses one- and three-channel epifluorescence mode using standard Zeiss Axio Imager microfilm light sets (49030, 49019, 69000, 39000, 49002, 49004 mounting of each set: 91029, Chroma Technology Corporation, USA). To capture the image, a monochrome CMOS camera with a dark noise of 6 e- (Basler AG, Germany) will be used.

To study the drainage function of the brain, the original development of the NIR team will be applied (J Biophotonics. 2018 doi: 10.1002/jbio.201700287; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380947>; Journal of Biomedical Optics 2017 Dec;22(12):1-9. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275545>). The dyes will be injected into the brain parenchyma (Ap -2,0; L 2,0; V 2,0, TBS -2 мм) with further analysis of migration of dyes from the brain.

Methods for assessing the permeability of the BBB permeability.

To analyze the permeability of the BBB, methods of MRI, two-photon and confocal microscopy, and standard tests with the Evans Blue dye and dextrans (20, 40, 70 kDa) will be included. A traditional way of assessing the capacity of BBB using intravenous dye (2% Evans blue in a 0.1 M phosphate buffer solution) and subsequent fluorometric determination of the dye in the brain tissues. This dye (961 kDa) forms complexes with plasma proteins, forming a complex (68.5 kDa), which does not penetrate under normal conditions through the BBB (Belayev L. et al. (1996) Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 739:88–96). In the case of a violation of the BBB, in particular, with increasing its capacity for hemorrhagic stroke, the dye penetrates through the BBB and stains the brain tissue in blue. The studies will also use MRI (7T, Bruker Biospin) methods to study the permeability of BBB.

The two-photon microscopy method will be applied using fluorescent vascular markers of different sizes (tetramethyl rhodamine + 70kDa dextran (10 mg / 100 g, iv, Invitrogen), fluorescein + 3kDa dextran (20 mg / 100 g, iv, Invitrogen); Alexa555 + albumin (9.25 mg / 100 g, iv, Invitrogen), the endothelium of the blood vessels of CD31 and lymphatic vessels Lyve-1. A detailed description of the method (David Fernández-López et al. (2012) Blood–Brain Barrier Permeability Is Increased After Acute Adult Stroke But Not Neonatal Stroke in the Rat // *The Journal of Neuroscience*, 32(28):9588 –9600; Nadia Aalling et al. Glymphatic system – a Beginner's Guide / *Neurochemical Research*. 2015. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6). Two-photon laser image scanning provides optical partitioning capabilities at a depth of more than 1 mm with a high spatial resolution of 0.15 μm , which makes it the method of choice for intravital imaging of the brain vessels and the permeability of the BBB.

The methods of image analysis will be based on the original approaches proposed by the authors (e.g. the state registered computer program #2018660761 (2018) and the robust regression algorithm *Physica A* 434 (2015) 257–267, which allows processing even signals with large outliers and noises satisfying anomalous probability laws) as well as modern multiscale methods such as the wavelet and curvelet transforms, which will be adjusted to the particular problems of the present project.

The usage of EvansBlue dye for highlighting processes in the intracellular space is a motivating reason for developing color-space processing methods aimed to address not only to the hardware systems, which have a limited resolution capacity in the case of relatively noisy biophysical images, but also to the software-based enhancement of registered spreading distributions. This incorporation of rotations in the color space due to the percolation process enlarges the number of degrees of freedom for the analyzed samples in comparison with the single line pure fluorescence recordings, and as an addition to the latter data too.

Another key approach is taking into account dynamical aspects of spreading tracers' density in coordination of with the instant distributions' shapes and registering the corresponding fluctuations and regular changes of intercellular "carrying matrix". This target goal is planned to be achieved by two sets of methods: i) the wavelet-based approach to revealing transient observables in the stochastic spread processes (e.g. *Phys. Rev. E* 93 (2016) 052104) and ii) the correlation analysis between the detected patterns extracted from the registered images and the test library of patterns generated physically-motivated system simulated the respectful spread in a variety of medium topologies, which play a role of a training set (the preliminary results are implemented in the state registered computer program #2018660761 (2018); they will be generalized during the course of the project). The latter approach implies also application of image classification algorithms developed for big data analysis modified and adjusted to the particular case of the project's problem.

Theoretical and model studies during the project will rely on both classical and recently developed methods of data analysis and modeling. Especially designed modifications of wavelet analysis will be used to address the problems of noise filtering and recognition of spatiotemporal patterns. The development of a theoretical description of the transport of substances in the parenchyma will be based on the most recent advances in the field of anomalous diffusion and so-called "Superstatistics", as well as the "mean field" approach in describing the complex dynamics of transport in a multi-layered environment. The development of mathematical models will balance between phenomenological and functional (based on physiological mechanisms) modeling methods, which will allow both to take into account the accumulated experimental data on brain physiology, and to "fill the gap" in problems where the necessary parameters have not yet been established. Analysis of complex interactions of diffusion propagation with the properties of the active medium will be performed using a prototypical model of the active medium with diffusion-induced processes in the column that are regulated by the flow through the boundaries (Postnikov, E. B., Verisokin, A. Y., Verveiko, D. V., & Lavrova, A. I. (2010). Self-sustained biochemical oscillations and waves with a feedback determined only by boundary conditions. *Physical Review E*, 81(5), 052901). Such an approach will play the role of a conceptual simplified scheme that takes into account feedback processes in the interaction of diffusing markers and the active medium. A definite argument in support of the use of models with cubic nonlinearity considers the results that show that FitzHugh – Nagumo neurodynamic equations can be adapted to the quantitative description of measurable bi-physical data (Postnikov, E. B., & Titkova, O. V. (2016). Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo revisited. *The European Physical Journal Plus*, 131 (11), 411; Postnikov, E. B., Titkova, O. V., & Lavrova, A. I. (2017). Scaled FitzHugh-Nagumo dynamics for building dynamics dynamics. In *Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS)*,

Research plan by year

2019:

Research Plan:

1. Development of non-invasive photodynamic methods for improving the permeability of the BBB in mice based on the use of a 635 nm laser + 5-aminolevulinic acid and a 1268 nm laser without a photosensitizer.
2. Investigation of the features of the photoinduced fluorescence enhancement effect, which are important for its use as a molecular label in studies of diffuse processes in the brain parenchyma.
3. Development of methods for the quantitative determination of parameters characterizing diffusional propagation in the intercellular space of the parenchyma and their testing using model equivalent media.
4. Development of a quantitative mathematical model of neurovascular connections in its local version (excluding lateral interactions of functional layers).
5. Theoretical and computational comparative study of existing hypotheses about the convective component of perivascular transport.

Expected results:

1. New scientific quantitative data on the photodynamic increase in the permeability of the BBB based on the data of the spectrofluorimetric method for assessing the extravasation of the albumin complex of the dye Evans Blue; photodynamic enhancement of the BBB permeability for dextran 70 kDa, including the results of ex vivo (confocal microscopy) and in vivo (two-photon microscopy); laser dose-dependent changes in the permeability of the BBB based on the combined use of spectrofluorimetric (introduction of Evans Blue) and confocal (introduction of dextran) methods.
2. The results of the study of the optical properties of brain tissue for laser radiation at a wavelength of 635 nm. Experimental protocols on the application of the method of FUF to the study of diffuse processes in the brain parenchyma.
3. The robust correlation regression method adapted to the project objectives for finding the effective diffusion coefficient, power indicators for effective O'Shaughnessy-Procaccia scaling and detection of diffusion-relaxation modes, as well as its software implementation.
4. A mathematical model of neurovascular connections in its local variant, including both theoretical formulation in the form of a system of differential equations and physiologically relevant sets of parameters, and a computational implementation in the form of a ready-to-use computer program.
5. Conclusions about the consistency and prospects of existing hypotheses about the convective component of perivascular transport. Reasonable decision on the choice of working hypothesis for stage 2 of the project.

2020:

Research Plan:

1. Identification of functional relationships between photodynamic opening of the BBB and activation of brain drainage and lymphatic cleansing from compounds crossing the BBB and mice accumulating in brain tissue, including: studying the effect of opening a BBB on lymphatic drainage based on an estimate of the change in the volume of cerebrospinal fluid in mice; study of the activity of the removal of dyes from the brain tissue under conditions of intact and open BBB using optical coherent tomography and gold nanoparticles as contrast agents, confocal microscopy and intravenous administration of 70 kDa dextran, followed by an assessment of its elimination by meningeal lymphatics; immunohistochemical study of the state of meningeal lymphatic vessels under photodynamic increase in the BBB permeability; MRI analysis of changes in the amount of fluid in the brain tissues after photodynamic increase of the BBB permeability and conducting a correlation analysis between the opening of the BBB and lymphatic drainage activity.
2. Development of equipment for the FIUF method in terms of the optical system of inputting a "writing" laser with the possibility of changing the image configuration obtained in the object plane, as well as simultaneous or with a time delay of "recording" in the image plane.
3. Development of methods for image processing based on the processing of a combined (in color space and fluorescent) signal designed to restore the dynamics of local intercellular volumes, controlled by changes in the volumes of surrounding cells.
4. Development of methods of physiologically adequate model representation of lateral interactions of the main components of the neurovascular unit: neurons, astrocytes, arterioles.
5. Development of a mathematical model of pulsation-controlled distribution of fluid flows in the area adjacent to the BBB.

Expected results:

1. New scientific data: on the effect of open BBB on lymphatic drainage based on the assessment of changes in the volume of cerebrospinal fluid in mice; on the activity of the removal of dyes from the brain tissue under conditions of intact and open BBB using optical coherent tomography and gold nanoparticles as contrast agents, confocal microscopy and intravenous administration of 70 kDa dextran, followed by an assessment of its removal by meningeal lymphatics; immunohistochemistry data the symptoms of meningeal lymphatic vessels under conditions of photodynamic increase of BBB permeability; MRI analysis of changes in the amount of fluid in the brain tissues after a photodynamic increase in the BBB permeability; the results of the correlation analysis between the opening of the BBB and the activity of lymphatic drainage.
2. Created optical schemes for obtaining complex two-dimensional images in the plane of the object, such as an array of points, both simultaneous and time-delayed points, hardware and software solutions for modes (1) of long-term data collection from the same point; (2) to minimize the effect of laser radiation on the object under study, (3) to observe the displacement process and change regions with photo-induced increased fluorescence (grid of observation points) in full-frame .
3. Quantitative dynamic characteristics of changes in cellular and intercellular volumes, as well as their interaction with the characteristics of the environment, as a carrier of propagating labels; appropriate software that solves these problems.
4. Computational implementation (model + program) of a mathematical model of the activity of neurovascular connections for a fragment of the parenchyma with a characteristic size equal to the average distance between the penetrating arterioles.
5. Qualitative (direction) and quantitative (flow) estimates of the distribution of liquid flows controlled by pulsations in the area adjacent to the BBB.

2021:

Research Plan:

1. A study of circadian changes in the BBB permeability and its resistance to damaging effects in mice based on, including: a correlation analysis between EEG indicators of sleep development and changes in the BBB permeability; study of the resistance of the BBB to photodynamic discovery in conditions of deep and fast sleep; development of a method for non-invasive photodynamic enhancement of the night-time BBB permeability to liposomes and drugs (fluorescent glibenclamide).
2. The study of patterns of spatial distribution and displacement of the Evans Blue dye by the method based on the effect of photo-induced fluorescence enhancement.
3. Final validation of the developed models and algorithms for the analysis of diffusional propagation of labels and their characterization in accordance with models of coupled cellular and intercellular processes.
4. Computational study of the relationship between the activity of the neurovascular units, the modulation of the intercellular volume and the resulting changes in the process of diffusion of substances in the parenchyma.
5. Computational study of possible scenarios for the distribution and intensity of the flow of BBB substances in different conditions (sleep, wakefulness, degree of BBB permeability).

Expected results:

1. The results of the correlation analysis between EEG indicators of sleep development and changes in the BBB permeability the sleep time of the animal dextran 70 kDa through the catheter, with the subsequent evaluation of the BBB permeability to this dye on a confocal microscope); new scientific data on the resistance of the BBB to photodynamic opening of the BBB in conditions of deep and fast sleep; -New non-invasive photodynamic increase in the night-time permeability of the BBB to liposomes and drugs (fluorescent glibenclamide).
2. New experimental data on simultaneous-multipoint analysis of luminosity patterns of the dye Evans Blue in the brain parenchyma of laboratory animals in various of the states.
3. Computerized technology for quantifying the distribution in the brain tissue of optically detectable labels coordinated with the biophysical model of the reproducing and explaining the mechanisms of transport and regulatory processes in the brain parenchyma.
4. The results of predictive modeling of a consistent change in the activity of the neurovascular units, modulation of the extracellular volume and the resulting changes in the process of diffusion of substances in the parenchyma.
5. Results of a model and theoretical assessment of the most likely scenarios for the distribution and intensity of the fluxes of BBB substances under various physiological conditions.

4.7. Имеющийся у научного коллектива научный задел по проекту (указываются полученные ранее результаты, разработанные программы и методы)

Руководитель и исполнители предлагаемого проекта имеют опыт руководства и выполнения научно-исследовательских работ при поддержке РНФ, РФФИ, Федеральных целевых программ, Минобрнауки РФ, Президентской Программы поддержки ведущих научных школ РФ, молодых докторов и кандидатов наук, в том числе:

Под руководством проф. д.ф.-м.н. Постнова Д.Э.:

НИР конкурсной части госзадания Минобрнауки РФ "Разработка методов диагностики функционального состояния клеточных структур микроциркуляторного русла по данным оптических методов исследования", задание No 3.1340.2014/К (2014-2016); НИР конкурсной части госзадания Минобрнауки РФ «Квантификация физических закономерностей регуляции кровотока в микроциркуляторной сети методами оптического мониторинга и численного моделирования» Задание No 3.1586.2017/ПЧ (2017-2019) ; Грант Российского Научного Фонда No 16-15-10252 "Разработка технологии мониторинга проницаемости васкулярных барьеров на основе мультимасштабного анализа переходных процессов по данным оптических методов визуализации" (2016-2018); НИР госзадания Минобрнауки РФ "Организация проведения научных исследований", Задание №3.5507.201/ВУ, (2017-2019) Гранты РФФИ No15-32-51178 (2015) , №16-32-50221 (2016) .

Под руководством проф., д.б.н. Семячкиной-Глушковской О.В.:

гранты фонда президента РФ (МД-2216.2014.4 ; гранты РНФ № 14-15-00128, 17-15-01253 (2014-2016 гг., 2017-2019 гг.); гранты РФФИ 11-02-00560-а; 14-02-0056а, 13-04-00069-а; 16-04-01585-а; проекты ФЦП (государственные контракты No П1063, П441, П451, П1257, 02.512.11.2111, 11.519.11.2035, 02.513.11.3089, соглашения 14.В37.21.0216, 14.В37.21.0853, 14.В37.21.0728, 14.В37.21.0563);гранты Министерства образования и науки (соглашение № 8098 по заявке 2012-1.2.1-12-000-1013-030 и соглашениеNo17.488.2014/К).

Под руководством д.ф.-м.н. Постникова Е.Б.:

гранты Министерства образования и науки : Проект 1391: "Многомасштабные динамические и стохастические процессы" базовой части государственного задания № 2014/349 Министерства образования и науки РФ (2014-2016) ; Проект No 3.9499.2017/БЧ: "Структурно-обусловленные нелинейные процессы в физических и биофизических системах" государственного задания Министерства образования и науки РФ высшим учебным заведениям и научным организациям в сфере научной деятельности (2017-2019) [руководитель]

В ходе выполнения перечисленных НИР:

Были разработаны новые фармакологические методы по изучению роли стресса в нарушении вегетососудистых нервных центров (Yakusheva T. et al. (2015) GABA-A Inhibition Shapes the Spatial and Temporal Response Properties of Purkinje Cells in the Macaque Cerebellum / Cell Rep. 11(7): 1043–1053; Yakusheva T.A. et al. (2013) Spatiotemporal properties of optic flow and vestibular tuning in the cerebellar nodulus and uvula / The Journal of Neuroscience, 18;33(38):15145-60; Yakusheva T. et al. (2010) Relationship between complex and simple spike activity in macaque caudal vermis during three-dimensional vestibular stimulation / Journal of Neuroscience. 30(24):8111-26; Angelaki D, Yakusheva T. et al. (2010) Computation of egomotion in the macaque cerebellar vermis / Cerebellum, 9(2):174-82.; Anishchenko T, Yakusheva T, Semyachkina-Glushkovskaya O. (2001) Normalized entropy applied to the analysis of interindividual and gender-related differences in the cardiovascular effects of stress / European Journal of Applied Physiology, 85:3-4 287-98].

В рамках проведения исследований по направлению «фундаментальная медицина» при реализации проектов ФЦП (№ НК-1063П, 2010-2012 гг., № П441, 2009-2011гг., № П 1257, 2009-2011 гг., 14В37.21.0216, 2012-2013 гг., 14.В37.21.0853, 2012-2013 гг.) были проведены предварительные исследования стресс-реактивности и стресс-устойчивости церебральных и периферических сосудов (Semyachkina-Glushkovskaya, O. (2011) Activity of Vasorelaxation and Vasoconstriction Mechanisms in Rats With Early and Established Stress-Induced Hypertension / Journal of Hypertension. Vol. 29(318). P. 93; Семячкина-Глушковская О.В., 2011 г.) [Семячкина-Глушковская О.В., Т.Г. Анищенко. Роль стресса в развитии артериальной гипертензии / LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co.KG Dudweiler Landstr. 99, 66123 Saarbrücken, Germany, 2012, 220 с.).

В рамках проекта Российского научного фонда (№ 14-15-00128, 2014-2016 г.) были проведены предварительные исследования по изучению изменения проницаемости сосудов мозга в условиях развития артериальной гипертензии (Semyachkina-Glushkovskaya O.,et al. Stress Plays Provoking Role in Hypertension-Related Stroke: Injuries of Blood-Brain Barrier Function / Proc. of SPIE 2017. Vol. 10051. doi: 10.1117/12.2251481).

В рамках совместных исследований с партнерами из университета Западной Австралии был разработан компьютерный диагностический комплекс для оценки активности эндотелиальных и вегетативных механизмов управления микроциркуляцией мозговых и периферических сосудов (Pavlov A., Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. (2015) Hidden

stage of intracranial hemorrhage in newborn rats studied with laser speckle contrast imaging and wavelets / Journal of Innovative Optical Health Sciences Vol. 8, No. 5, 1550041; Pavlov A., Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. (2014) Multiresolution of pathological changes in cerebral venous dynamics in newborn mice with intracranial hemorrhage: adrenorelated vasorelaxation / Physiol. Meas. 35, 1–18; Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. (2013) The experimental study of stress-related pathological changes in cerebral venous blood flow in newborn rats assessed by DOCT / Journal of Innovative Optical Health Science. Vol. 3. No. 12. P. 1-9; Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. (2013) The assessment of pathological changes in cerebral blood flow in hypertensive rats with stress-induced intracranial hemorrhage using Doppler OCT: particularities of arterial and venous alterations // Journal of Photonics and Lasers in Medicine, 2(2). P. 109-116).

Коллектив исполнителей проекта имеет высокую квалификацию в области математического моделирования физиологических процессов и методов обработки сигналов и изображений, основанных на непрерывном и дискретном вейвлет-преобразованиях. По этому направлению, был разработан ряд математических моделей динамических аспектов активности кортекса и моделей регуляции кровотока в сосудистых сетях, релевантных задачам предлагаемого проекта: (Postnov, D. E., D. D. Postnov, and L. Schimansky-Geier. "Self-terminating wave patterns and self-organized pacemakers in a phenomenological model of spreading depression." *Brain research* 1434 (2012): 200-211.; Postnov, D. E., et al. "Conducted vasoreactivity: the dynamical point of view." *Bulletin of mathematical biology* 77.1 (2015): 230-249. ; Postnov, Dmitry, et al. "Renal Arterial Network Structure by Computed Tomography, and Nephron-Arterial Interactions." *FASEB Journal* 29.1 Supplement (2015); Marsh, D. J., Wexler, A. S., Brazhe, A., Postnov, D. E., Sosnovtseva, O. V., & Holstein-Rathlou, N. H. (2012). Multinephron dynamics on the renal vascular network. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 304(1), F88-F102.; Postnov, D. D., Postnov, D. E., Marsh, D. J., Holstein-Rathlou, N. H., & Sosnovtseva, O. V. (2012). Dynamics of nephron-vascular network. *Bulletin of mathematical biology*, 74(12), 2820-2841.; Postnov, D. D., Marsh, D. J., Postnov, D. E., Braunstein, T. H., Holstein-Rathlou, N. H., Martens, E. A., & Sosnovtseva, O. (2016). Modeling of kidney hemodynamics: probability-based topology of an arterial network. *PLoS computational biology*, 12(7), e1004922; Verisokin, A. Y., Vervevko, D. V., & Postnov, D. E. (2017). Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression. *Physical Review E*, 96(6), 062409.)

Разработаны специальные методы с использованием вейвлет-преобразования для исследования стресс-реактивности сосудов мозга (Pavlov A., Semyachkina-Glushkovskaya et al. (2016). Characterizing cerebrovascular dynamics with the wavelet-based multifractal formalism // *Physica A* 442, 149-155; Pavlov A., Semyachkina-Glushkovskaya et al. (2015) Multifractal characterization of cerebrovascular dynamics in newborn rats // *Chaos, Solitons and Fractals*, 77. 6-10).

Разработана компьютерная программа (Е.Б. Постников, Д.Э. Постнов. Локализатор нарушений барьерной функции сосудов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018660761, 2018), производящая в обратном времени регрессию диффузионного распространения флуоресцентных маркеров в однородной среде, окружающей васкулярную структуру, не накладывая условия точности последней.

Выполнен математический анализ и численное моделирование по базовой для проекта теоретической модели "коэффициента диффузии, флуктуирующего с течением времени вдоль траектории", т.е. относящейся к классу моделей «диффундирующей диффузии», к рамках проекта принимающей форму задачи о микроскопически аномальном случайном блуждании в стохастической среде, которое, в то же самое время демонстрирует линейную зависимость среднеквадратичного смещения от времени, типичную для броуновского движения [Postnikov, E. B., Chechkin, A., & Sokolov, I. M. (2018). Brownian yet non-Gaussian diffusion in heterogeneous systems. *arXiv preprint arXiv:1810.02605*].

Разработан набор методик для локализации нормальных и аномальных мод путем анализа индивидуальных и усредненных наблюдаемых, соответствующих диффундирующим агентам, основанных на преобразовании Фурье и непрерывном вейвлет-преобразовании [Postnikov, E. B., & Sokolov, I. M. (2015). Robust linear regression with broad distributions of errors. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 434, 257-267.; Thiel, F., Sokolov, I. M., & Postnikov, E. B. (2016). Nonspectral modes and how to find them in the Ornstein-Uhlenbeck process with white μ -stable noise. *Physical Review E*, 93(5), 052104; Postnikov, E. B., & Sokolov, I. M. (2018). Reconstruction of substrate's diffusion landscape by the wavelet analysis of single particle diffusion tracks. *arXiv preprint arXiv:1806.02251*]. Разработанные на основе вейвлетов методы показали свою эффективность также и для локализации специфических паттернов в нейрональных осцилляциях [Postnikov, E. B., Lebedeva, E. A., & Lavrova, A. I. (2016). Computational implementation of the inverse continuous wavelet transform without a requirement of the admissibility condition. *Applied Mathematics and Computation*, 282, 128-136; Lavrova, A. I., & Postnikov, E. B. (2017, November). Shaping spiking patterns through synaptic parameters revealed by wavelet bifurcation analysis. In *Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS)*, 2017 International Conference on (pp. 54-55). IEEE].

Экспериментально обнаружен и исследован эффект фотоиндуцированного усиления флуоресценции Эванса синего в растворе плазмы крови (Namykin A. A. et al. Intravital molecular tagging velocimetry of cerebral blood flow using Evans Blue //Journal of biophotonics. – 2018. – С. e201700343). Эффект наблюдался при кратковременном воздействием лазерным излучением с длиной волны 638 нм, и 405 нм, на раствор плазмы крови и красителя Evans Blue. Было установлено, что время жизни фотоиндуцированной флуоресценции составляло порядка 1 с, исследована зависимость характеристик эффекта от мощности «пишущего» и «считывающего» лазеров. Показана возможность применения данного эффекта для прижизненного измерения скорости кровотока в капиллярах и сосудах различного диаметра.

4.8. Перечень оборудования, материалов, информационных и других ресурсов, имеющихся у научного коллектива для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

В число имеющегося в распоряжении коллектива исполнителей оборудования входят:

1. Многофункциональный лазерный диагностический комплекс ЛАКК-М производство НПП «ЛАЗМА» (РФ). Обеспечивает одновременные измерения перфузии ткани кровью, сатурации гемоглобина кислородом (SO₂) и объем фракции гемоглобина (Vr) в зондируемой области исследования. Оценка перфузии осуществляется методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), а вычисление SO₂ и Vr производится по методологии абсорбционной спектроскопии. SO₂ определяется на основе разных оптических свойств оксигенированных (HbO₂) и дезоксигенированных (Hb) фракций гемоглобина, содержащихся в тестируемом объеме крови в биоткани. Для оценки параметров Vr и SO₂ используется разница в регистрируемых сигналах при зондировании биоткани в красном и зеленом спектральных диапазонах длин волн.
2. Компьютерно-вычислительный комплекс для прямой регистрации кровяного давления у мелких животных (PowerLab/400 ML 401, ID Instruments,) с программным обеспечением Chart 4, оснащенные датчиками кровяного давления (MLT0699, PowerLab, ID Instruments) (Австралия). Установка PowerLab/400 ML 401 предназначена специально для прямой регистрации сигналов кровяного давления у мелких животных, которая включает в себя датчики кровяного давления, усилители, аналого-цифровой преобразователь, программное обеспечение, позволяющее непрерывно отражать и анализировать в реальном режиме времени изменения параметров гемодинамики по 8 каналам.
3. Измерительно-вычислительный комплекс для проведения электрофизиологических исследований MP100 (США, BIOPAC Systems, Inc. 2006) с программным обеспечением AcqKnowledge (США). Измерительно-вычислительный комплекс MP100 (или полиграф) предназначен для проведения электрофизиологических исследований на людях и животных. Он включает 8 блоков для одновременной регистрации различных физиологических сигналов (ЭКГ, кровяное давление, скорость наполнения сосудов, дыхание и т.д.). Входящее в состав комплекса программное обеспечение AcqKnowledge позволяет проводить предварительную обработку экспериментальных данных и расчет стандартных физиологических характеристик.
4. Модифицированная ОКТ-система (THORLABS OCS1300SS) (США). Предназначена для оптического исследования микроциркуляции. В данной ОКТ-системе в качестве источника зондирующего излучения используется лазер с перестраиваемой частотой излучения. Центральная длина волны 1300 нм с шириной спектральной полосы - 100 нм; длина когерентности используемого источника составляет 6 мм; выходная мощность – 10 мВт, разрешение системы по глубине – 12 мкм, оптическая глубина сканирования – 3 мм. Также для данной ОКТ-системы существует возможность доплеровской визуализации кровотока и поляризационных измерений структуры биотканей. Главной особенностью данной ОКТ-системы является возможность построения двумерных изображений со скоростью 16000 строк в секунду и трехмерных изображений объемного участка объекта менее чем за 20 секунд с пространственным разрешением 25 мкм и разрешением по глубине 12 мкм.
5. Спектральная ОКТ система (THORLABS SpectralRadarOCT) (США). Предназначена для оптического исследования микроциркуляции. В этой системе источником излучения служит супер-люминесцентный диод с центральной длиной волны излучения 930 нм. Ширина спектральной полосы составляет 100 нм, выходная мощность – 2 мВт, разрешение системы по глубине – 6.2 мкм, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм. 7. Спектрофотометр с интегрирующей сферой Lambda 950 (PerkinElmer) (США). Предназначен для измерения спектров диффузного отражения и полного и диффузного пропускания в спектральном диапазоне 300-2500 нм.

6. Многоканальная система мониторинга артериального и внутричерепного (паренхимального и желудочного) давления (TSD147B, Biopac Systems, Inc, Goleta, CA), ЭЭГ, сдвига постоянного тока, насыщения кислородом и частоты пульса.
7. Система лазерной спекл-визуализации Flow R Hemodynamics Visualization and Expert System (Pulse-Or Ltd.) (Израиль). Двухволновая система визуализации гемодинамики и кровенаполненности тканей на основе анализа контраста спекл-изображений.
8. Мультифотонный микроскоп Olympus (FV1000 MPE) (США). Позволяет получать трехмерные изображения тканей за счет изменения фокусировки лазерного излучения и проводить исследования образцов на большой фокусной глубине (до 1 мм) с высоким контрастом и предохраняет их от выцветания и разрушения под действием света.
9. Атомно-силовой микроскоп Solver P47-PRO ☒ NT-MDT ☒ (РФ). Предназначен для трехмерной визуализации поверхности биологических ультраструктур, способен различать неоднородность структуры объекта, меряет силу взаимодействия объект-зонд, электропроводимость объекта и др. физические показатели. Образец сканируется зондом, обратная связь идет посредством лазера. Не требует вакуума для рабочей головки сканера. Область сканирования - 50×50 мкм (макс.) Используются зонды-кантилеверы - BioSet/50 – NSG01/30 с прямоугольными балками, фирмы ☒ NT-MDT ☒ , Россия. Разрешающая способность – до 10 нм.
10. Просвечивающий электронный микроскоп HU-12A ☒ Hitachi ☒ со сканирующей приставкой HSE-2 (растровый режим) (Япония). Предназначен для трехмерной визуализации поверхности и двумерной визуализации внутренней структуры биологических ультраструктур. Просмотр объекта с помощью направленного заряженного пучка ионов в условиях высокого вакуума. Ускоряющее напряжение при работе: микроскопа - 75 кВ; приставки - 10-50 кВ. Диапазон возможного разрешения (кратность): 0,005-1 млн.
11. Микроскоп для прижизненной визуализации биологических объектов (1 шт) оснащенный камерами: цифровая КМОП камера Basler acA2040-180 km с интерфейсом camera link (1 шт) и цифровая КМОП камера Basler acA2040-90 um с интерфейсом USB3.0 (1 шт)
12. Микроскоп Zeiss Axio Imager A1 (для визуализации гистологических препаратов, флуоресцентной микроскопии)
13. Микроскоп Zeiss Axio Scope A1 (регистрация сверхслабой люминесценции)
14. Сертифицированное помещение и необходимый комплект оборудования для проведения необходимых манипуляций с лабораторными животными.

Организация, сопровождающая выполнение проекта предоставляет исполнителям доступ к необходимым информационным ресурсам, в том числе – подписку на полнотекстовый доступ к ведущим отечественным и зарубежным научным журналам.

4.9. План работы на первый год выполнения проекта *(в том числе указываются запланированные командировки (экспедиции) по проекту)*
на русском языке

1. Отработка неинвазивных фотодинамических методов повышения проницаемости ГЭБ у мышей на основе использования лазера 635 нм + 5-аминолевуленовая кислота и лазера 1268 нм без фотосенсибилизатора, с применением количественного спектрофлуориметрического метода оценки состояния ГЭБ и введения красителя Evans Blue; оценка результатов фотодинамического воздействия на состояние ГЭБ в опытах ex vivo и in vivo с применением конфокальной и двух-фотонной микроскопии экстравазации декстрана 70 кДа из крови в ткани мозга; исследование лазер-индуцированных доза-зависимых изменений в проницаемости ГЭБ на основе комбинированного применения спектрофлуориметрического (введение Evans Blue) и конфокального (введение декстрана) методов анализа состояния ГЭБ.
2. Исследование эффекта фотоиндуцированного усиления флуоресценции, нацеленное на поиск наиболее подходящих рабочих режимов, включая адаптацию экспериментальной установки к работе in vivo, оценки

характеристик длительности свечения и минимальной необходимой дозы.

3. Разработка методов количественного определения параметров, характеризующих диффузионное распространения в межклеточном пространстве паренхимы и их тестирование с использованием модельных эквивалентных сред; разработка методов и программного обеспечения для анализа экспериментальных данных по распространению красителя в паренхиме в эксперименте и численном моделировании, нацеленных на определение дескриптивной статистики анализируемых транспортных процессов, а также на выявление переходных процессов, мод, обусловленных начальными и граничными условиями и их устранение из регистрируемых данных с целью выявления основных свойств эволюции плотности распределения красителя и свойств среды.

4. Разработка количественной математической модели нейроваскулярных связей в ее локальном варианте, с фокусом на сигнальный механизм активации сосудистого отклика посредством высвобождения ионов калия в периваскулярную область и оценкой влияния этого механизма на изменение объема астроцита.

5. Теоретическое и вычислительное сравнительное исследование существующих гипотез о конвективной составляющей периваскулярного транспорта, в части количественной оценки скорости переноса основных типов флуоресцентных красителей в рамках лимфатической гипотезы и в случае альтернативного механизма, основанного на дисперсии.

В течение 2019 года запланированы следующие командировки в связи с выполнением задач проекта и популяризацией его текущих результатов (список предварительный):

Постнов Д.Э.: Рабочий визит по одному из адресов научной коллаборации в рамках проекта (Сиднейский университет, Австралия, вопросы физиологических маркеров и моделирования цикла сон-бодрствование) и участие в международной конференции: International Conference on Spreading Depolarizations 2019 (Yokohama, Japan, in association with BRAIN & BRAIN PET2019; Dates TBD July, 2019).

Постников Е.Б.: участие в международных научных конференциях: 32st Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics (September 2019, Krakow, Poland);

International Conference on Intelligent Informatics and BioMedical Sciences – ICIIBMS (November 21-24 2019, Shanghai, China); рабочий визит по адресу научной коллаборации по задачам проекта в Институт физики Берлинского университета им. Гумбольдтов, 1-2 рабочих визитов в СГУ имени Н.Г.Чернышевского, Саратов.

Семячкина-Глушкова О.В.: Поездка для проведения исследований в Хуажонский университет, в Ухань, Китай, 17 октября по 20 ноября 2019 г. ; поездка для проведения исследований в Южно-Мексиканский университет, Альбукерке, США, 1 октября по 10 октября 2019 г. Участие в конференциях: 10th Annual World Congress Neurotalk-2019, Osaka 13-15 May, 2019 (Япония) - устный доклад; 22th International Symposium on Signal Trasduction at the Blood-Brain Barrier, Munich, 22-29 September, 2019 (Германия) - устный доклад.

Лаврова А.И.: 1-2 рабочих визитов в СГУ имени Н.Г.Чернышевского, Саратов.

на английском языке

1. Development of non-invasive photodynamic methods for improving the permeability of BBB in mice based on the use of a 635 nm laser + 5-aminolevulinic acid and a 1268 nm laser without a photosensitizer, using a quantitative spectrofluorimetric method for assessing the state of BBB and introducing Evans Blue dye; assessment of the results of photodynamic effects on the state of the BBB in ex vivo and in vivo experiments using confocal and two-photon microscopy of extravasation of 70-kDa dextran from blood in the brain tissue; study of laser-induced dose-dependent changes in the permeability of the BBB based on the combined use of spectrofluorimetric (introduction of Evans Blue) and confocal (introduction of dextran) methods of analyzing the state of BBB.

2. Investigation of the effect of photoinduced fluorescence enhancement, aimed at selection of the most appropriate operating modes, including the adaptation of the experimental setup to work in vivo, the evaluation of the characteristics of the duration of illumination and the minimum required dose.

3. Development of methods for quantitative estimation of parameters characterizing diffusional propagation of substances in the intercellular space of the parenchyma and their testing using model equivalent media; development of methods and software for the analysis of experimental data on the distribution of the dye in the parenchyma in the experiment and numerical simulation aimed at determining the descriptive statistics of the analyzed transport processes, as well as identifying transients, modes caused by initial and boundary conditions and their elimination from the recorded data from to identify the main properties of the evolution of the density of the distribution of the dye and the properties of the medium.

4. Development of a quantitative mathematical model of neurovascular coupling in its local variant, with a focus on the signal mechanism of vascular response activation by releasing potassium ions in the perivascular region and assessing the influence of this mechanism on the change in the volume of a astrocyte.

5. Theoretical and computational comparative study of existing hypotheses about the convective component of perivascular

transport, in terms of quantifying the transfer rate of the main types of fluorescent dyes in the framework of the glymphatic hypothesis and in the case of an alternative mechanism based on dispersion.

During 2019, the following missions are planned in connection with the research in the framework of the project and the popularization of its current results (tentative list):

D. Postnov: A working visit to one of the addresses of the scientific collaboration within the project (University of Sydney, Australia, study on physiological markers and sleep-wake cycle modeling) and participation in an international conference: International Conference on Spreading Depolarizations 2019 (Yokohama, Japan, in association with BRAIN & BRAIN PET2019; Dates TBD (July, 2019).

EB Postnikov: participation in international scientific conferences: 32st Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics (September 2019, Krakow, Poland);

International Conference on Intelligent Informatics and BioMedical Sciences - ICIBMS (November 21-24 2019, Shanghai, China); a working visit to the scientific collaboration on project objectives at the Institute of Physics of the Berlin University. Humboldt, 1-2 working visits to the SSU named after NG Chernyshevsky, Saratov.

Semyachkina-Glushkovskaya OV:

Study trip to the University of Huazhong, Wuhan, China, October 17 to November 20, 2019; Trip to the University of South Mexico, Albuquerque, USA, October 1 to October 10, 2019 Participation in conferences: 10th Annual World Congress Neurotalk-2019, Osaka 13-15 May, 2019 (Japan) - oral report; 22th International Symposium on Signal Trasduction at the Blood-Brain Barrier, Munich, September 22-29, 2019 (Germany) - oral report.

Lavrova, AI: 1-2 working visits to the SSU named after NG Chernyshevsky, Saratov.

4.10. Планируемое на первый год содержание работы каждого основного исполнителя проекта (включая руководителя проекта)

Постнов Д.Э. руководит работами по пункту 2 плана работ на 2019г. (Исследование эффекта ФИУФ), а также координирует и непосредственно участвует в работах по пунктам 4 и 5 (разработка математических моделей и сравнительный анализ механизмов транспорта).

Глушковская -Семьякина О.В. обеспечивает выполнение экспериментальной части работ на 2019 год, согласно пункту 1 (Отработка неинвазивных фотодинамических методов повышения проницаемости ГЭБ).

Постников Е.Б. координирует и непосредственно выполняет работы по пункту 3 (методы описания и анализа диффузионного распространения веществ в межклеточном пространстве паренхимы).

Лаврова А.И. выполняет работы по пунктам 4 и 5 плана на 2019год в части разработки упрощенной принципиальной модели, которая должна воспроизводить принципиальные особенности отклика ГЭБ на фотодинамическое воздействие, включая доза-зависимые изменения утечки через ГЭБ и модуляцию проницаемости ГЭБ под воздействием различных длин волн и вспомогательного химического воздействия скоординированную с действительными экспериментальными условиями и данными, а также теоретический вышеупомянутой модели по отношению к ее встраиванию в граничный источниковый член в рамках диффузионной модели для транспорта красителя в паренхиме.

4.11. Ожидаемые в конце первого года конкретные научные результаты (форма изложения должна дать возможность провести экспертизу результатов и оценить степень выполнения заявленного в проекте плана работы) на русском языке

1. Новые научные количественные данные о фотодинамическом повышении проницаемостью ГЭБ на основе данных спектрофлуориметрического метода оценки экстравазации альбуминового комплекса красителя Evans Blue; о фотодинамическом повышении проницаемости ГЭБ для декстрана 70 кДа, включающие результаты ex vivo (конфокальная микроскопия) и in vivo (двух-фотонная микроскопия); о лазерных доза-зависимых изменениях в проницаемости ГЭБ на основе комбинированного применения спектрофлуориметрического (введение Evans Blue) и конфокального (введение декстрана) методов.

2. Результаты исследования оптических свойств тканей мозга для лазерного излучения на длине волны 635 нм. Экспериментальные протоколы по применению метода ФИУФ для исследования диффузных процессов в паренхиме мозга.

3. Адаптированный к задачам проекта новый метод для робастной корреляционной регрессии распространения красителя в паренхиме и с модельных эквивалентных средах с predetermined свойствами неоднородности, который предоставит данные о: эффективного коэффициента диффузии, степенных показателях эффективного масштабирования О'Шонесси-Прокаччиа эффективного коэффициента диффузии, пространственно-временной

локализации моментов распределения, переходных диффузионно-релаксационных мод, относящихся к инициации открытия ГЭБ и структуре среды на различных расстояниях от поверхности сосуда.

4. Математическая модель нейроваскулярных связей в ее локальном варианте, включающая как теоретическую формулировку в форме системы дифференциальных уравнений и физиологически релевантных наборов параметров, так и вычислительную реализацию в форме готовой в применении компьютерной программы.
5. Результаты модельного и теоретического исследования состоятельности и перспективности существующих гипотез о конвективной составляющей периваскулярного транспорта. Обоснованное решение по выбору рабочей гипотезы для этапа 2 года работ по проекту.

на английском языке

1. New scientific quantitative data on the photodynamic increase in the permeability of the BBB based on the data of the spectrofluorimetric method for assessing the extravasation of the albumin complex of the dye Evans Blue; photodynamic enhancement of the BBB permeability for dextran 70 kDa, including the results of ex vivo (confocal microscopy) and in vivo (two-photon microscopy); laser dose-dependent changes in the permeability of the BBB based on the combined use of spectrofluorimetric (introduction of Evans Blue) and confocal (introduction of dextran) methods.
2. The results of the study of the optical properties of brain tissue for laser radiation at a wavelength of 635 nm. Experimental protocols on the application of the method of photo-induced enhancement of fluorescence to the study of diffuse processes in the brain parenchyma.
3. Adapted to the tasks of the project, a new method for robust correlation regression of dye propagation in the parenchyma and from model equivalent environments with predetermined heterogeneity properties, which will provide data on: effective diffusion coefficient, power indicators of effective scaling O'Shaughnessy-Procaccia effective diffusion coefficient, spatial temporal localization of the distribution moments, transition diffusion-relaxation modes, related to the initiation of the opening of the BBB and the structure re environment at different distances from the surface of the vessel.
4. A mathematical model of neurovascular couplings in its local variant, including both theoretical formulation in the form of a system of differential equations and physiologically relevant sets of parameters, and a computational implementation in the form of a ready-to-use computer program.
5. Results of a model and theoretical study of the viability and availability of existing hypotheses about the convective component of perivascular transport. Reasonable decision on the choice of working hypothesis for stage 2 of the project.

4.12. Перечень планируемых к приобретению за счет гранта оборудования, материалов, информационных и других ресурсов для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

Приобретение оборудования за счет средств гранта не планируется.

Согласно смете на 2019г., запланировано приобретение расходных материалов (специальных препаратов и флуоресцентных красок) для поведения экспериментов: prospero homeobox protein 1 (PROX1) transcription factor, chemokine (C-C motif) ligand 21 (CCL21), lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE1), Alexa488-conjugated anti-Lyve-1 antibody (ALY7, eBioscience), AlexaFluor633, FITC-conjugated anti-CD45 antibody (eBioscience), FITC-conjugated anti-CD8 antibody (eBioscience), FITC-conjugated anti-CD4 antibody (eBioscience), FITC-dextran 70 kDa.

4.13. Файл с дополнительной информацией 1

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

скачать...

Текст в файлах с дополнительной информацией должен приводиться на русском языке. Перевод на английский язык требуется в том случае, если руководитель проекта оценивает данную информацию существенной для эксперта.

4.14. Файл с дополнительной информацией 2 (если информации, приведенной в файле 1 окажется недостаточно)

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

Подпись руководителя проекта _____/Д.Э. Постнов/

Форма 5. Запрашиваемое финансирование на 2019 год

5.1. Планируемые расходы по проекту

№ п.п.	Направления расходования гранта	Сумма расходов (тыс.руб.)
	ВСЕГО	6000
	Вознаграждение членов научного коллектива (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды, без лиц категории «вспомогательный персонал»)	4080
	Вознаграждение лиц категории «вспомогательный персонал» (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	0
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	4080
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта (не более 15 процентов от суммы гранта)	0
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (включая обучение работников, монтажные, пуско-наладочные и ремонтные*** работы) *** Не связанные с осуществлением текущей деятельности организации.	0
4	Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования	500
5	Иные расходы для целей выполнения проекта	850
6	Накладные расходы организации (не более 10 процентов от суммы гранта)	570

5.2. Расшифровка планируемых расходов

№ п.п.	Направления расходования гранта, расшифровка
1	<p>Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)</p> <p>(указывается сумма вознаграждения (включая руководителя, основных исполнителей и иных исполнителей, привлекаемых к выполнению работ по проекту), включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний)</p> <p>В проекте предусмотрено равное вознаграждение руководителя проекта и трех основных исполнителей в силу их высокой квалификации, согласно распределению объема решаемых задач, на общую сумму 2510 тыс. рублей. Вознаграждение пяти молодых исполнителей на общую сумму 1570 тыс. рублей.</p> <p>Расходы на вознаграждение лиц категории «вспомогательный персонал» не предусмотрены, так как технические работы по подготовке и проведению экспериментальных исследований на практике выполняются молодыми членами коллектива исполнителей.</p>
2	<p>Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта</p> <p>(приводится перечень планируемых договоров (счетов) со сторонними организациями с указанием предмета и суммы каждого договора)</p> <p>расходы не предусмотрены</p>
3	<p>Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования</p> <p>(представляется перечень планируемых к закупке оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (в соответствии с п. 4.12 формы 4))</p> <p>расходы не предусмотрены</p>
4	<p>Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования</p>

(представляется расшифровка запланированных материалов и комплектующих (в соответствии с п. 4.12 формы 4))

Расходные материалы для проведения экспериментальных исследований, примерный список с ориентировочными ценами включает:

1. prospero homeobox protein 1 (PROX1) transcription factor - 42354 руб.
2. chemokine (C-C motif) ligand 21 (CCL21) - 62099 руб.
3. lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE1) - 57300 руб.
4. Alexa488-conjugated anti-Lyve-1 antibody (ALY7, eBioscience) - 38247 руб.
5. AlexaFluor633 - 33690 руб.
6. FITC-conjugated anti-CD45 antibody (eBioscience) - 79315 руб.
7. FITC-conjugated anti-CD8 antibody (eBioscience) - 81270 руб.
8. FITC-conjugated anti-CD4 antibody (eBioscience) - 77963 руб.
9. FITC-dextran 70 kDa - 27762 руб

5 Иные расходы для целей выполнения проекта

(приводятся иные затраты на цели выполнения проекта, в том числе на командировки, оплату услуг связи, транспортных услуг, расходы не расшифровываются)

Из данной статьи сметы запланирована оплата запланированных на 2019год следующие командировки в связи с выполнением задач проекта и популяризацией его текущих результатов (список предварительный):

Постнов Д.Э.: Рабочий визит по одному из адресов научной коллаборации в рамках проекта (Сиднейский университет, Австралия, вопросы физиологических маркеров и моделирования цикла сон-бодрствование) и участие в международной конференции: International Conference on Spreading Depolarizations 2019 (Yokohama, Japan, in association with BRAIN & BRAIN PET2019; Dates TBD July, 2019).

Постников Е.Б.: участие в международных научных конференциях: 32st Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics (September 2019, Krakow, Poland);

International Conference on Intelligent Informatics and BioMedical Sciences – ICIIBMS (November 21-

24 2019, Shanghai, China); рабочий визит по адресу научной коллаборации по задачам проекта в Институт физики Берлинского университета им. Гумбольдтов, 1-2 рабочих визитов в СГУ имени Н.Г.Чернышевского, Саратов.

Семячкина-Глушковская О.В.: Поездка для проведения исследований в Хуажонский университет, в Ухань, Китай, 17 октября по 20 ноября 2019 г. ; доездка для проведения исследований в Южно-Мексиканский университет, Альбукерке, США, 1 октября по 10 октября 2019 г. Участие в конференциях: 10th Annual World Congress Neurotalk-2019, Osaka 13-15 May, 2019 (Япония) - устный доклад; 22th International Symposium on Signal Trasduction at the Blood-Brain Barrier, Munich, 22-29 September, 2019 (Германия) - устный доклад.

Лаврова А.И.: 1-2 рабочих визитов в СГУ имени Н.Г.Чернышевского, Саратов.

Подпись руководителя проекта _____/Д.Э. Постнов/

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа), **печать** (при ее наличии) **организации.**

В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____
М.П.