

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001579

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-04-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: № НСВС/60/24 від 04.07.2024



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпотак Михайло Олександрович

2. Mykhailo Shpotak

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4706-7603

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 153

Назва наукової спеціальності: Автоматизація та приладобудування. Мікро- та наносистемна техніка

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 153 Мікро- та наносистемна техніка

Дата захисту: 12-06-2024

Спеціальність за освітою: 153 Мікро- та наносистемна техніка

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

### III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 26.002.137; ID 5355

**Повне найменування юридичної особи:** Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070921

**Місцезнаходження:** проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070921

**Місцезнаходження:** проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 34.17.53, 45.53.49

**Тема дисертації:**

1. Моделювання та аналіз позаклітинних потенціалів серцевих клітин
2. Modelling and analysis of extracellular potentials of cardiac cells

**Реферат:**

1. Дисертація присвячена розробці та дослідженню методів моделювання та обробки сигналів електричної активності серцевих клітин та спрямована на вдосконалення методичного та алгоритмічного забезпечення мікроелектродних систем. У першому розділі проведено огляд наукових джерел стосовно дослідження електрофізіології кардіоміоцитів та оцінювання кардіотоксичності за допомогою сучасних технологій. Було встановлено, що метод локальної фіксації потенціалу клітинної мембрани є золотим стандартом для дослідження впливу препаратів на клітини. Проте, його використання може бути неоптимальним у разі тривалих досліджень та потреби у високій пропускну здатності. Системи з мікроелектродними решітками, хоча і простіші у використанні та мають високу пропускну здатність, але теж не позбавлені обмежень. По-перше, записи позаклітинних потенціалів в системах з мікроелектродними решітками є низькоамплітудними

та змішуються з шумом від різних джерел. По-друге, нездатність систем з мікроелектродними решітками записувати потенціали дії клітин без значних модифікацій пристрою обмежує можливості для досліджень клітин серця, а модифіковані системи, які здатні записувати локальні потенціали дії, мають свої недоліки. Математична реконструкція потенціалів дії з позаклітинних потенціалів може бути використана як безпечна альтернатива, яка дозволяє отримувати інформацію про потенціали дії без фізичного втручання в клітинну структуру, що може сприяти більш точній оцінці ризику кардіотоксичності. Таким чином, основними напрямками розвитку методичного та алгоритмічного забезпечення мікроелектродних систем для оцінювання кардіотоксичності лікарських препаратів є вдосконалення стандартних та створення нових методів обробки та моделювання сигналів електричної активності серцевих клітин. У другому розділі проведено огляд математичних моделей потенціалів дії та підходів до отримання позаклітинних потенціалів. Сучасні високодеталізовані моделі клітин намагаються враховувати всі іонні канали, транспортери та динаміку іонних концентрацій, що дозволяє отримати реалістичні симуляції потенціалів дії та біоелектричних процесів. З метою полегшення процесу ідентифікації параметрів та спрощення розрахунків для моделювання електричної активності великої популяції клітин було проведено роботу над вдосконаленням моделі паралельних провідностей із струмами K, Na і Ca. Струми високодеталізованої моделі електричної активності синоатріального вузла людини було об'єднано у групи трьох загальних струмів. Параметри вдосконаленої моделі були підібрані таким чином, щоб морфології її струмів відповідали узагальненим струмам високодеталізованої моделі. В результаті, була отримана модель, яка має значно менше диференціальних рівнянь та параметрів, але здатна симулювати потенціали дії з морфологією, наближеною до високодеталізованої моделі. Доповнення моделі паралельних провідностей рівняннями позаклітинних потенціалів на основі теорії поля дало змогу отримати бідоменну модель, а використання бідоменного підходу дозволило моделювати позаклітинні потенціали синоатріальних серцевих клітин людини. У третьому розділі розроблено методіку реконструкції потенціалів дії серцевих клітин з їхніх позаклітинних потенціалів для систем з багатьма електродами. Ця методика була адаптована для різних випадків, включаючи синхронні та асинхронні потенціали дії, однакові та різні потенціали дії, а також групи клітин з синхронними та однаковими потенціалами дії. Щоб вирішити проблему, коли кількість клітин перевищує кількість електродів, було розроблено підхід з поділом клітин на групи, в яких потенціали дії вважаються синхронними та однаковими. Описано методіку визначення синхронності потенціалів дії на основі методу реконструкції потенціалів дії для багатьох клітин. Отримано аналітичний розв'язок для визначення відстаней від електродів до клітини в 1-вимірному та 2-вимірному випадках на основі запропонованого бідоменного підходу та геометрії мікроелектродних решіток. У четвертому розділі проведено порівняльний аналіз різних методів знешумлення позаклітинних потенціалів, включаючи вейвлет перетворення, метод власних підпросторів та комплексний метод знешумлення. Дослідження виявило, що підхід з комплексним методом показав найкращі результати. Було проаналізовано ризик кардіотоксичності лікарських препаратів, використовуючи реконструйовані потенціали дії. Запропоновано підхід розширення набору даних для машинного навчання і проведено класифікацію позаклітинних потенціалів за групами ризику кардіотоксичності та концентраціями препарату використовуючи метод k-найближчих сусідів. Оцінено ефективність параметрів, що використовуються для класифікації, і виявлено, що додаткові параметри, отримані з реконструйованих потенціалів дії, можуть підвищувати точність класифікації.

2. The dissertation is devoted to the development and research of methods for modelling and processing of signals of heart cells' electrical activity and aimed at improvement of methodical and algorithmic support of microelectrode systems. In the first chapter, a review of scientific sources was conducted regarding the study of electrophysiology of cardiomyocytes and assessment of cardiotoxicity using modern technologies. It has been established that the patch-clamp method is the gold standard for studying the effects of drugs on cells. However, its use may not be optimal for long experiments or when high throughput is required. Although systems with microelectrode arrays are easier to use and have high throughput, they also have critical limitations. First, the recordings of extracellular potentials in microelectrode array systems have low amplitude and are often mixed with noise from various sources. Second, the inability of microelectrode array systems to record cell action

potentials without significant device modifications limits the possibilities for cardiac cell research. Mathematical reconstruction of action potentials from field potentials can be used as a safe alternative that allows obtaining information about action potentials without physically interfering with the cellular structure, which can contribute to a more accurate assessment of the risk of drug cardiotoxicity. Thus, the main directions of the development of methodical and algorithmic support of microelectrode systems for evaluating the cardiotoxicity of drugs are the improvement and development of methods for processing and modelling of signals of heart cells' electrical activity. The second chapter reviews the mathematical models of action potentials and approaches to obtaining extracellular potentials. Modern cardiac cell models are highly detailed and try to incorporate all discovered ion channels, transporters and dynamics of ion concentrations. This approach allows to obtain realistic simulations of action potentials and bioelectrical processes. To streamline the process of model parameter identification and minimize the computational load of simulating the electrical activity of a large population of cells, a modified model of parallel conductances with K, Na, and Ca currents has been proposed. The currents of the highly detailed model of the electrical activity of the human sinoatrial node cell were integrated into groups of three general currents. The parameters of the modified model were finetuned in such a way that the waveforms of its currents corresponded to the generalized currents of the highly detailed model. As a result, the obtained model has significantly fewer differential equations and parameters, but is able to simulate action potentials with a morphology similar to that of a highly detailed model. Supplementing the model of parallel conductions with the equations of extracellular potentials based on the field theory made it possible to obtain a two-domain model. The use of a bidomain approach allowed to model the extracellular potentials of human sinoatrial heart cells for further study and analysis. In the third chapter, a technique for reconstructing the action potentials of multiple cardiac cells from their extracellular potentials for multielectrode systems was developed. This technique has been adapted for different cases, including synchronous and asynchronous action potentials, identical and different action potentials, and groups of cells with synchronous and identical action potentials. To solve the problem when the number of cells exceeds the number of electrodes, an approach was developed to divide the cells into groups in which the action potentials are assumed to be synchronous and identical. The method of determining the synchronicity of action potentials based on the proposed reconstruction approach is described. An analytical solution was derived to calculate the distances from the electrodes to the cell in 1-dimensional and 2-dimensional cases based on the proposed bidomain approach and the geometry of the microelectrode array. In the fourth chapter, a comparative analysis of field potential denoising methods was carried out, including wavelet transform, the method of eigen subspaces and the complex denoising method. The study found that the complex method showed the best results. The cardiotoxicity risk of drugs was analysed using reconstructed action potentials. An approach to expanding the data set for machine learning was proposed and the classification of extracellular potentials by cardiotoxicity risk groups and drug concentrations using the k-nearest neighbours method was performed. An evaluation of the parameters used for classification revealed that incorporating additional parameters, derived from reconstructed action potentials, could enhance the accuracy of classification.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- N. G. Ivanushkina, K. O. Ivanko, M. O. Shpotak and Y. V. Prokopenko, "Solving the Inverse Problem of Relationship Between Action Potentials and Field Potentials in Cardiac Cells", *Visnyk NTUU KPI Serii A - Radiotekhnika Radioaparaturbuduvannia*, no. 85, pp. 53-59, Jun. 2021, doi: 10.20535/RADAP.2021.85.53-59.

Accessed: Apr. 12, 2024. [Online]. Available: <https://radap.kpi.ua/radiotechnique/article/view/1729>

- Н. Г. Іванушкіна, К. О. Іванько, М. О. Шпотак та Ю. В. Прокопенко, “Реконструкція потенціалів дії серцевих клітин з позаклітинних потенціалів поля”, Вісті вузів. Радіоелектроніка, т. 65, № 7, с. 420–432, лип. 2022, doi: 10.20535/S0021347022090047. Дата звернення: 12 квіт. 2024. [Онлайн]. Доступно: <https://radio.kpi.ua/article/view/S0021347022090047>
- М. О. Shpotak, N. H. Ivanushkina, K. O. Ivanko, and Y. V. Prokopenko, “Estimation of Multiple Cardiac Cells’ Action Potentials From Extracellular Field Potentials”, Visnyk NTUU KPI Serii - Radiotekhnika Radioaparaturbuduvannia, no. 93, pp. 70–77, Sep. 2023, doi: 10.20535/RADAP.2023.93.70-77. Accessed: Apr. 12, 2024. [Online]. Available: <https://radap.kpi.ua/radiotechnique/article/view/1963>
- М. О. Shpotak and N. G. Ivanushkina, “Application of k-Nearest Neighbors Method for Drug Concentration and Cardiotoxicity Classification Using Extracellular Field Potentials and Reconstructed Action Potentials of Cardiac Cells”, Microsystems, Electronics and Acoustics, pp. 295601.1–295601.8, Mar. 2024, doi: 10.20535/2523-4455.me.295601. Accessed: Apr. 12, 2024. [Online]. Available: <http://elc.kpi.ua/article/view/295601>
- М. Shpotak, N. Ivanushkina, K. Ivanko and Y. Prokopenko, “A Model for Simulation of Human Sinoatrial Node Action Potential”, in 2022 IEEE 41st International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), Kyiv, Ukraine, Oct. 10–14, 2022. IEEE, 2022, pp. 422–425, doi: 10.1109/elnano54667.2022.9927001. Accessed: Apr. 12, 2024. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9927001>
- М. О. Шпотак, Н. Г. Іванушкіна та Ю. В. Прокопенко, “Реконструкція потенціалів дії серцевих клітин з позаклітинних потенціалів у системах з мікроелектродними решітками”, у Матеріалах IV Міжнародної науково-технічної конференції “АВТОМАТИЗАЦІЯ, ЕЛЕКТРОНІКА, ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ: ОСВІТА, НАУКА, ПРАКТИКА”, Харків, Україна, 1-2 груд. 2022. Харків, Україна: НТУ “Харківський політехнічний інститут”, 2022, с. 64–65, doi: 10.5281/zenodo.7750728. Дата звернення: 12 квіт. 2024. [Онлайн]. Доступно: <https://zenodo.org/records/7750728>

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0119U100628

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Іванушкіна Наталія Георгіївна
2. Nataliia Ivanushkina

**Кваліфікація:** к. т. н., доц., 05.11.17

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8389-7906

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070921

**Місцезнаходження:** проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Мамілов Сергій Олександрович

2. Serhii Mamilov

**Кваліфікація:** к. ф.-м. н., старший науковий співробітник, 03.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-0175-7019

#### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут магнетизму Національної академії наук України та Міністерства освіти і науки України

**Код за ЄДРПОУ:** 23494128

**Місцезнаходження:** бульв. Академіка Вернадського, буд. 36-б, Київ, 03142, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Будник Микола Миколайович

2. Mykola Budnyk

**Кваліфікація:** д. т. н., старший науковий співробітник, 05.13.06

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4020-0213

**Додаткова інформація:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=12805790300>;

<https://publons.com/researcher/3598227/mykola-budnyk/>;

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=jJ3-NY4AAAAJ>

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут кібернетики імені В. М. Глушкова Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417176

**Місцезнаходження:** проспект Академіка Глушкова, буд. 40, Київ, 03187, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

## Ідентифікатор ROR:

### Рецензенти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ніколов Микола Олександрович
2. Nikolay Nikolov

**Кваліфікація:** к. т. н., доц., 05.11.17

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8716-6254

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070921

**Місцезнаходження:** проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

## Ідентифікатор ROR:

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Попов Антон Олександрович
2. Anton Popov

**Кваліфікація:** к. т. н., доц., 05.11.17

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-1194-4424

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070921

**Місцезнаходження:** проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

## Ідентифікатор ROR:

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Шарпан Олег Борисович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Шарпан Олег Борисович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

Шпотак Михайло Олександрович

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна