

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермский национальный исследовательский политехнический университет»

**Заключение диссертационного совета Д ПНИПУ.01.19
по диссертации Краснякова Ивана Васильевича
на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук**

Диссертация «Математическое моделирование роста инвазивной карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток» по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ принята к защите 9 сентября 2022 года (протокол заседания № 4) диссертационным советом Д ПНИПУ.01.19, созданным по приказу ректора Пермского национального исследовательского политехнического университета № 35-О от 06.04.2022 г. в рамках реализации предоставленных ПНИПУ прав, предусмотренных абзацами вторым – четвертым пункта 3.1 статьи 4 Федерального закона от 23 августа 1996 г. № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике» на основании распоряжения Правительства Российской Федерации от 23 августа 2017 г. № 1792-р.

Диссертация выполнена на кафедре «Прикладная физика» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, доцент Браун Дмитрий Анатольевич, заведующий кафедрой «Прикладная физика» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет».

Официальные оппоненты:

1. Русаков Сергей Владимирович, доктор физико-математических наук, специальность 01.01.07 – Вычислительная математика, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики и информатики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

2. Шатров Анатолий Викторович, доктор физико-математических наук, специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, профессор, главный научный сотрудник кафедры электронно-вычислительных машин Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятский государственный университет».

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; отзыв ведущей организации утвержден ректором, академиком РАН Садовничим Виктор Антоновичем, заслушан на заседании кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» и подписан доктором физико-математических наук, профессором Ризниченко Галиной Юрьевной и проректором-начальником управления научной политики МГУ им. М.В. Ломоносова Федяниным Андреем Анатольевичем.

По теме диссертации соискателем опубликовано 25 научных работ, в том числе 7 – в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени, и в изданиях, индексируемых в международных базах цитирования (Web of Science и / или Scopus), 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 17 публикаций в тезисах докладов и материалах конференций. В тексте диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Chemo-elastic modeling of invasive carcinoma development accompanied by oncogenic epithelial-mesenchymal transition // AIP Conference Proceedings. – 2017. – Vol. 1882. – Art. 020008. (Scopus) 4 стр. / 1 стр.
В работе представлена многомасштабная хемомеханическая модель роста карциномы в эпителиальной ткани. Эпителий представлен эластичным двумерным массивом гексагональных клеток с индивидуальной динамикой. Разработанная математическая модель позволяет симулировать эволюцию множества клеток, взаимодействующих посредством обмена химическими или механическими сигналами. Алгоритм учитывает деление и интеркаляцию клеток. Представлены

результаты моделирования, демонстрирующие различные формы инвазии карциномы.

Вклад соискателя. Разработана, совместно с соавторами, математическая модель, реализована в виде программного кода и проведение численных экспериментов.

2. **Красняков И.В., Брацун Д.А., Письмен Л.М.** Математическое моделирование роста карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток // Компьютерные исследования и моделирование. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 879-902. (ВАК, Scopus) 24 стр. / 16 стр.

Представлено подробное описание математической модели роста инвазивной карциномы с учётом динамической смены фенотипа раковых клеток. В модели учитывается гетерогенность карциномы, которая достигается путём введения функции фенотипа раковых клеток. В работе представлены результаты моделирования роста инвазивной карциномы молочной железы. Также продемонстрирована возможность моделирования эффектов присущих здоровым и злокачественным тканям – эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переходы.

Вклад соискателя. Выполнена модификация, совместно с одним из соавторов, разработанной математической модели на случай гетерогенного роста карциномы. Проведение численных экспериментов и анализ, совместно с соавторами, полученных результатов. Предложен алгоритм моделирования амебоидного типа перемещения раковой клетки в эпителиальной ткани.

3. **Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M.** Biomechanical modeling of invasive breast carcinoma under a dynamic change in cell phenotype: collective migration of large groups of cells // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. – 2020. – Vol. 19. – P. 723-743. (WoS, Scopus) 21 стр. / 13 стр.

В данной работе особое внимание отведено результатам моделирования основных, хорошо дифференцированных структур инвазивной карциномы молочной железы: солидной, папиллярной, криброзной. Построена карта структур инвазивной карциномы молочной железы в параметрах интеркаляции (основные управляющие параметры, влияющие на структурообразование при эволюции карциномы). Описаны механизмы образования хорошо дифференцированных структур с физико-математической точки зрения.

Вклад соискателя. В ходе проведения численных экспериментов были определены основные управляющие параметры модели, которые влияют на

структурообразование. Построена карта структур инвазивной карциномы в параметрах интеркаляции. Впервые предложена и проведена классификация структур методом измерения их информационной энтропии и сложности, основанного на шварц–преобразовании.

4. Красняков И.В., Брацун Д.А., Писмен Л.М. Математическое моделирование роста эпителиальной ткани // Российский журнал биомеханики. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 439-454. (ВАК, Scopus) 16 стр. / 10 стр.

В работе продемонстрированы возможности моделирования процессов, присущих эпителиальным тканям, а именно морфогенеза. Представлены результаты моделирования однородного роста клеточной массы и простейшая модель морфогенеза. Результаты моделирования демонстрируют структурную устойчивость разработанной математической модели.

Вклад соискателя. Модификация модели на случай однородного роста ткани, проведение численных экспериментов и анализ полученных результатов. Предложена простейшая модель морфогенеза многоклеточной ткани.

5. Krasnyakov I.V., Bratsun D.A., Pismen L.M. Mathematical modeling of invasive carcinoma: biomechanics of small groups of cancer cells // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – Vol. 1945. – Art. 012025. (Scopus) 7 стр. / 6 стр.

Предложена хемомеханическая модель формирования малых групп раковых клеток инвазивной карциномы неспецифического типа (ИКНТ). В модели предполагается, что карцинома представляет собой гетерогенное образование, состоящее из клеток разных фенотипов, выполняющих разные задачи по поддержанию существования опухоли. Численное моделирование реализует различные подтипы структур ИКНТ.

Вклад соискателя. Модификация математической модели на случай эволюции малоклеточных групп ИКНТ. Проведение численных экспериментов, анализ полученных результатов.

6. Красняков И.В., Брацун Д.А. Математическое моделирование формирования малоклеточных групп инвазивной карциномы неспецифического типа // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 173-185. (ВАК, Scopus) 13 стр. / 10 стр.

Основным результатом работы является модификация разработанной модели коллективной миграции карциномы на случай миграции малых групп раковых клеток инвазивной карциномы неспецифического типа (ИКНТ). Модификация модели

заключается в учитывании хемомеханического взаимодействия раковых и здоровых клеток. Представлена динамика образования морфологических форм ИКНТ и описано их структурообразование с физико-математической точки зрения.

Вклад соискателя. Проведение численных экспериментов и анализ полученных результатов. Проведено сравнение и выявлено качественное соответствие между морфологическими формами, полученными численно и наблюдаемыми в клинических исследованиях.

7. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V. Study of architectural forms of invasive carcinoma based on the measurement of pattern complexity // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. – 2022. – Vol. 17. – Art. 15. (WoS, Scopus) 21 стр. / 14 стр.

В данной работе проведено подробное исследование карты структур инвазивной карциномы в параметрах интеркаляции по параметрам информационной энтропии и сложности цифрового изображения. Вычисление мер сложности и энтропии основано на шварц–преобразовании. В работе представлена карта глобальных значений сложности и энтропии для карты структур инвазивной карциномы. Предложен алгоритм автоматической классификации структур инвазивной карциномы, основанный на простейшем методе определения ближайших соседей (k -NN)

Вклад соискателя. Разработка алгоритма для вычисления информационной энтропии и сложности, основанного на шварц–преобразовании, пространственных структур и его программная реализация. Анализ результатов, совместно с соавтором. На основе полученных результатов предложен алгоритм автоматической классификации структур инвазивной карциномы, основанный на методе нахождения ближайших соседей (k -NN).

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617468 «Программный код для вычисления мер «Энтропия–Сложность» пространственных структур инвазивной карциномы, полученных численно, основанный на вычислении перестановочной энтропии Бандта–Помпе и шварц–преобразовании» / Красняков И.В. Дата регистрации 21.04.2022.

Программа предназначена для проведения анализа изображений путём вычисления мер информационной энтропии и сложности пространственных структур, представленных на цифровом изображении. Вычисление спектров энтропии и сложности реализовано двумя методами. Первый – вычисление перестановочной энтропии и сложности Бандта–Помпе. Данный метод позволяет получить только

глобальные значения вычисляемых мер. Второй – выполнение шярлет-преобразования цифрового изображения и вычисление локальных и глобальных спектров энтропии и сложности из полученных шярлет-коэффициентов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана дискретная математическая модель роста карциномы с индивидуальной динамикой клеток, учитывающая неоднородность опухоли по клеточному составу, динамическое изменение фенотипа раковых клеток, который определяется локальными свойствами клеточной среды и влияет на глобальное структурообразование при канцерогенезе;
- основные управляющие параметры математической модели описаны с биомедицинской точки зрения, которые определяют различные архитектурные формы растущей опухоли;
- выполнено сравнение полученных в ходе численных экспериментов морфологических форм растущей карциномы с гистологическими образцами из врачебной практики, которые доступны в литературе. Проведена классификация полученных численно структур и их идентификация с реальными морфологическими формами опухолей на основе которых проводилась классификация и идентификация;
- продемонстрировано, что спектры энтропии и сложности могут служить основной для автоматической идентификации морфологических форм с помощью систем искусственного интеллекта, а также реализован комплекс программ для вычисления указанных спектров цифровых изображений опухолей, полученных в численных экспериментах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что разработанная математическая модель гетерогенной карциномы позволяет исследовать динамику развития опухоли от её зарождения до появления метастазирования. Это даёт возможность воспроизводить при моделировании скрытую от врача динамику карциномы, которая включает процессы формирования морфологических структур опухоли, а также индивидуальные или коллективные формы миграции раковых клеток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе предлагается использовать меры

энтропии и сложности морфологических форм опухоли, полученных с помощью шпирлет-преобразования, для их объективной классификации. Также в работе показано, что спектры указанных величин могут быть использованы для автоматической классификации опухолей с помощью систем искусственного интеллекта. Предложенный автором алгоритм классификации злокачественных структур может быть использован в лабораторной практике при анализе цифровых изображений гистологических срезов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- обоснованность результатов диссертационной работы определяется корректностью математической постановки задачи и используемых методов решения;
- достоверность полученных результатов по злокачественному структурообразованию подтверждается удовлетворительным качественным соответствием полученных с использованием разработанной математической модели структур опухоли с натурными морфологическими формами, наблюдаемыми при клинических исследованиях.

Личный вклад соискателя состоит в следующем: постановка задачи выполнена совместно с научным руководителем а также разработана математическая модель роста гетерогенной карциномы с динамически меняющимся фенотипом; лично диссертантом разработан алгоритм моделирования амебоидного типа перемещения раковой клетки в эпителиальной ткани; определены основные управляющие параметры модели, которые влияют на структурообразование при эволюции карциномы; построена карта структур инвазивной карциномы в параметрах интеркаляции; выполнена модификация математической модели коллективной миграции карциномы на случай миграции малоклеточных групп карциномы; модификация модели на случай однородного роста ткани; разработана простейшая модель морфогенеза многоклеточной ткани; предложен и применён метод для анализа многоклеточных структур инвазивной карциномы, в основе которого лежит вычисление спектров энтропии и сложности цифрового изображения, основанный на шпирлет-преобразовании; показано, что вычисляемая мера сложности может являться объективной оценкой для классификации многоклеточных структур инвазивной карциномы; разработка всех алгоритмов, реализация их в виде программ для ЭВМ и проведение численных экспериментов; разработана и зарегистрирована программа для анализа и классификации архитектурных форм инвазивной

карциномы, основанная на вычислении глобальных и локальных спектров энтропии и сложности цифровых изображений.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и Порядком присуждения ученых степеней в ПНИПУ, утвержденным приказом ректора ПНИПУ от 9 декабря 2021 г. № 4334-В: в ней содержится разработанная дискретная хемомеханическая математическая модель роста инвазивной карциномы с динамически изменяющимся фенотипом клеток, которая позволяет взглянуть на процесс роста карциномы в динамике. Также в работе представлен метод автоматической классификации структур инвазивной карциномы на основе вычисления спектров энтропии и сложности цифрового изображения, который в перспективе может быть применён в клинической онкологии для определения архитектурного типа карциномы.

На заседании 22 ноября 2022 года диссертационный совет Д ПНИПУ.01.19 принял решение присудить Краснякову Ивану Васильевичу ученую степень кандидата физико-математических наук (протокол заседания № 8).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по специальности защищаемой диссертации, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за присуждение учёной степени – 14, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета Д ПНИПУ.01.19,

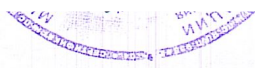
д-р физ.-мат. наук, профессор



/Трусов Петр Валентинович/

Ученый секретарь диссертационного совета Д ПНИПУ.01.19,

канд. фи:



/Кротова Елена Львовна/

«22» ноября 2022 г.

М.П.