

ОТЗЫВ

официального оппонента Солодушкина Святослава Игоревича
на диссертационную работу Чигвинцева Владимира Михайловича
«Математическая модель для описания функционирования и взаимосвязи
иммунной и нейроэндокринной систем с учетом воздействия химических
факторов среды обитания»,
представленной на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое
моделирование, численные методы и комплексы программ»

Актуальность темы. Диссертационная работа В.М. Чигвинцева посвящена весьма важной и актуальной проблеме – математическому моделированию совместной работы иммунной и нейроэндокринной систем в условиях негативного влияния химических факторов среды обитания; при этом учтены функциональные нарушения в организме человека, возникающие во время инфекционного заболевания.

В последние десятилетия математическое моделирование становится одной из наиболее распространенных и востребованных методов медико-биологических исследований, где проведение натурного эксперимента не всегда возможно по организационным, юридическим и этическим причинам. Применение математических моделей позволяет прогнозировать изменение состояния здоровья человека в зависимости от различных воздействий на организм, включая опасные для здоровья, которые не всегда допустимы в натуральных экспериментах. Моделирование иммунонейроэндокринной регуляции человека представляет значительный интерес с точки зрения более глубокого понимания особенностей регуляторных процессов, что обусловлено большим количеством элементов системы и комплексностью рассматриваемых эффектов.

Анализ содержания диссертационной работы.

Представленная диссертационная работа по своему содержанию соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Во введении приводится описание объекта и предмета исследования, обсуждается актуальность выполненной работы, обозначены цели исследования, аргументируется научная новизна и практическая значимость работы, перечислены основные методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту и обоснована достоверность полученных результатов.

Первая глава посвящена обзору существующих подходов по теоретическим и экспериментальным исследованиям, основным подходам и методам математического моделирования иммунных процессов. Описаны недостатки существующих методов исследования проблемы, в том числе несовершенства существующих математических моделей описания механизмов иммунной и нейроэндокринной систем. Указана недостаточность внимания к механизмам взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, и отсутствие математических моделей по данной проблеме.

Во второй главе приводится описание этапов разработки математической модели функционирования иммунной и нейроэндокринной систем. Представлена концептуальная постановка задачи моделирования иммунных процессов, содержащая основные положения и гипотезы. Приводятся необходимые пояснения и обоснование принимаемых гипотез.

В третьей главе рассмотрены подходы к идентификации параметров системы дифференциальных уравнений. Идентификация параметров и начальных условий математической модели взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем выполнена на основе литературных данных, полученных в результате исследований *in vitro*, *in vivo*.

В четвертой главе приводится обоснование выбора численных методов и алгоритмов для реализации математической модели взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем.

В пятой главе рассматриваются различные сценарии численной реализации модели иммунного ответа организма на различные инфекционные агенты, с учетом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, в условиях влияния химических факторов среды

обитания при накоплении функциональных нарушений в организме человека.

Общая методология диссертационной работы базируется на методах математического моделирования, системного анализа, основных положениях теории численных методов и теории обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Численная реализация модели выполнена в программном модуле R с использованием подпрограмм, написанных на языке программирования R.

Степень обоснованности и достоверности. Принимаемые научные положения и выводы достаточно обоснованы и аргументированы. Достоверность научных положений, полученных результатов и выводов подтверждается удовлетворительным качественным и количественным соответствием представленных в работе результатов численного моделирования с опубликованными другими исследователями результатами моделирования течения и исхода инфекционных заболеваний.

Научная новизна. Полученные результаты полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Среди результатов, имеющих научную новизну, следует отметить следующее:

1. Предложена новая математическая модель для описания механизма регуляции, основанного на оси взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем в ответ на инфекционное воздействие с учетом эволюции функциональных нарушений при негативном влиянии химических агентов, поступающих в организм из окружающей среды;
2. Предложен алгоритм идентификации параметров модели по данным экспериментов, для анализа влияния химических факторов на взаимодействие инфекции с иммунной системой при учете регулирующего влияния нейроэндокринной системы;

3. В численных экспериментах смоделировано влияние химических факторов среды обитания, как на отдельные звенья иммунитета, так и на систему в целом, на течение и исход инфекционных заболеваний.

Теоретическое и практическое значение работы состоит в том, что результаты моделирования иммуннонейроэндокринной системы человека вносят весомый вклад в прогнозирование течения и исхода заболевания при различных уровнях влияния химических факторов среды обитания, а также в выбор эффективных методов лечения. Разработанная модель позволяет учитывать индивидуальные особенности организма пациента, путем задания начальных параметров.

Критические замечания

1. На стр. 35, 38, 44, 46 в правых частях дифференциальных уравнений использована функция Хевисайда. Это означает, что функция, являющаяся решением данного уравнения, является, вообще говоря, негладкой. Насколько обосновано применение метода Радо II, который предъявляет определенные требования к гладкости функции?

2. На стр. 64 теорема существования и единственности сформулирована для системы (25) в которую входят функции – решения системы (18), однако условия накладываются только на начальные значения функций, фигурирующих в (18). Правильно было бы сформулировать теорему для объединенной системы (18), (25).

Если формулировать теорему для (18), (25), то непонятно зачем накладывается требование непрерывности на фигурирующие в правой части функции F_i , если в системе (18) стоят разрывные функции Хевисайда. Кроме того, на начальные условия-функций, например, $C_M(s)$, $-T \leq s \leq 0$, не наложено требование непрерывности.

3. Нет обоснования неотрицательности и непрерывности решения системы (18), (25). Желательно дать формальное обоснование или ссылки на источник, где это обоснование дано.

4. Остается непонятным, какое отношение постановка (31), в которой, кстати, не хватает начальных условий, имеет к рассматриваемой в диссертации модели, формализованной в виде дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом? В (31) нет запаздывания.

5. В подписи к рисунку 20 указано «Зависимость концентрации вирусов в организме человека от времени», а ось подписана «Мертвые клетки». Что изображено на рисунке?

Если это процентное (от числа всех клеток органа) выражение числа мертвых клеток, то странным представляется то, что при гибели более половины клеток (это 6-ой день), организм вообще способен выжить. Более того, через два (это 8-ой день) дня орган полностью восстанавливается.

6. Анализирую рисунок 26, получаем, что повышение концентрации вредных веществ в 100 раз мало на что влияет – графики почти одинаковые, разница в 0.3 дня окажется незначимой, если учесть множество прочих факторов, действующих на организм.

Работа несвободна от опечаток. Например, на стр. 38, в уравнении (5) и в последнем абзаце той же страницы. Во втором случае индекс «2» у величины запаздывания пропущен. Не указано, что больше T или T_2 . Это влияет на то, как задавать начальные условия.

Так же на стр. 109 написано «максимальном воздействии оксида алюминия (0,01 мг/л)» и тут же «минимальном воздействии внешнего фактора (1 мг/л)». Это кажется странным, поскольку 0.01 в 100 раз меньше, чем 1. Почему 0.01 максимальное?

Вышеуказанные замечания не уменьшают ценности изложенного в диссертации материала, диссертационная работа Чигвинцева В.М. является целостным и законченным научно-квалификационным трудом, обоснованным и апробированным, содержащим оригинальный материал – решение важных для науки и практики задач.

Заключение о соответствии диссертации критериям

Считаю, что диссертационная работа «Математическая модель для описания функционирования и взаимосвязи иммунной и нейроэндокринной систем с учетом воздействия химических факторов среды обитания» соответствует всем требованиям п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г..

Полученные в ней результаты соответствуют основным требованиям предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Кандидат физико-математических наук,
доцент кафедры вычислительной
математики и компьютерных наук

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого

Президента России Б.Н. Ельцина»

Почтовый адрес: 620075, г. Екатеринбург, ул. Тургенева 4.

E-mail: solodushkin_

«20» мая 2019 г.

Солодушкин Святослав Игоревич

Отзыв С.И. Солодушкина заверяю.

Начальник отдела

по обеспечению

качества

/ Вихренко Т.Е.