

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Краснякова Ивана Васильевича

«Математическое моделирование роста инвазивной карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Актуальность темы.

Математическое моделирование процессов возникновения и роста злокачественных опухолей, является одним из основных направлений применения математических методов в биологии и медицинской биологии. Любое математическое моделирование живой ткани включает разработку многоуровневой динамической модели, которая учитывает, как глобальное поведение системы, так и дискретность ее строения, кроме этого, позволяет проследить индивидуальную динамику клеток в ансамбле. В такой модели клетки должны обладать следующим набором свойств: динамическое изменение размеров и формы; рост общего числа клеток посредством механизма деления, в определённых условиях эволюции; проявлять эластичность по отношению к внешнему механическому воздействию; иметь способность к перемещению в общей клеточной массе; осуществлять обмен химическими сигналами с между соседними клетками. Такой подход получил название сложной дискретной модели деформируемой клетки с индивидуальной динамикой.

Актуальность темы исследования связана с необходимостью разработки и развития математических моделей, направленных на исследование развития злокачественных образований, которые ориентированы на изучение процессов, разворачивающихся при развитии карциномы и влияющих на структурообразование.

Анализ содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем основного текста составляет 163 страницы, в том числе 37 рисунков и 4 таблицы.

Во введении обосновывается актуальность исследований по теме диссертации, сформулирована цель и задачи, объект и предмет исследования. Изложены новизна, теоретическая и практическая значимость, а также рассмотрены положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена литературному обзору современного состояния исследований в области математического моделирования злокачественных новообразований. Соискателем проведен анализ имеющихся подходов, применяемых при математическом моделировании многоклеточных сред и роста опухоли. Для достижения цели был выбран наиболее подходящий подход к моделированию исследуемого объекта – дискретный, в основе которого лежит модель деформируемой клетки. Соискателем выполнен обзор клинических исследований, связанных с обсуждением и подтверждением того, что опухоль является гетерогенным скоплением раковых клеток. Кроме того, были изучены методы преобразования цифровых изображений для получения содержащейся в них информации. Соискателем был выбран метод, основанный на вычислении спектров информационной энтропии и сложности. Этот метод используется для оценки упорядоченности состояния системы. Вычисляя порядок системы и её неравновесие (отклонение текущего состояния от равновероятного), становится возможным вычислить *сложность* текущего состояния. Как уточняет автор работы, правильнее говорить о единой плоскости «Энтропия–Сложность», на которой характеристика исследуемой структуры должна проявить себя по оси энтропия и сложность.

Во второй главе приведена содержательная, концептуальная и математическая постановка разрабатываемой модели эпителиальной ткани, которая состоит из большого числа клеток. Описаны основные уравнения, соответствующие принятым гипотезам. Приведены результаты некоторых численных расчетов, которые демонстрируют хорошую устойчивость модели

и не противоречат общим законам функционирования ткани. Результаты наглядно продемонстрировали способность предложенной математической модели симулировать динамические изменения в ткани, что включает в себя локальную перестройку положения клеток, снятие избыточного давления в массе, движения границ ткани.

Третья глава посвящена выносимой на защиту математической модели роста карциномы с учетом ее гетерогенности. Фенотип каждой клетки определяется динамически изменяющейся окружающей средой соседних клеток. Введен индекс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) с его индивидуальными значениями, определяющими место и функциональность каждой клетки в опухоли. Соискателем было выявлено, что основным параметром, влияющим на структурообразование, являются параметры интеркаляции. Представлены результаты численных экспериментов в широком диапазоне управляющих параметров по возникновению многоклеточных структур в ходе эволюции карциномы. Проведено сравнение полученных результатов с результатами клинических исследований и описаны механизмы структурообразования. Также представлена модификация математической модели на случай появления малоклеточных групп инвазивной карциномы неспецифического типа.

В четвертой главе дан обзор методов, применяемых для сравнительного анализа цифровых изображений. Описан метод их обработки путем вычисления спектров энтропии и сложности, в основе которого лежит шварц–преобразование. Соискателем разработана программа на высокоуровневом языке программирования python, с помощью которой можно проводить анализ структурных форм, полученных в ходе численного эксперимента. Представлены результаты проведенного анализа. Соискатель продемонстрировал, что классификация архитектурной формы карциномы, основанная на субъективном восприятии ее пространственной структуры, может быть подтверждена количественными характеристиками. А также

соискателем продемонстрирована возможность использовать данную методику для автоматической классификации структур инвазивной карциномы.

В заключении приведены основные выводы диссертационной работы.

Научная новизна диссертационной работы.

В работе впервые описана многоуровневая хемомеханическая математическая модель роста инвазивной карциномы с индивидуальной динамикой клеток, которая учитывает гетерогенность опухоли как по пространству, так и по клеточному составу. Новизна связана с тем, что предложенная математическая модель позволяет описывать механизмы формирования и роста структур инвазивной карциномы с учетом ее гетерогенного строения, что подтверждается удовлетворительным качественным соответствием полученных результатов с результатами клинических исследований. Соискателем впервые реализовано применение вычисления спектров информационной энтропии и сложности цифровых изображений опухолей, полученных в результате численного эксперимента. Автором работы показано, что эти спектры могут служить основой для идентификации архитектурных форм инвазивной карциномы с помощью систем машинного обучения.

Практическая и теоретическая значимость результатов работы.

Представленные результаты показывают, что предложенная многоуровневая хемомеханическая математическая модель гетерогенной инвазивной карциномы дает возможность проследить за динамикой опухоли с момента ее зарождения до образования метастазов. Это позволяет воспроизводить скрытую от врача динамику, в которой отражена информация о формировании морфологических структур опухоли, о форме миграции раковых клеток и о возможных изменениях во время протекания болезни.

Поставлен вопрос о разработке алгоритмов автоматизированной классификации опухолей на основе гистологических образцов. В работе впервые предлагается использовать для этой цели меры энтропии и сложности морфологических форм опухоли, оценка которых организована с помощью

шиарлет–преобразования. Более того, в работе показано, что данные спектров этих величин могут быть использованы для автоматической классификации опухолей с помощью процедур машинного обучения. Так, предложенный соискателем алгоритм классификации структур инвазивной карциномы в перспективе может быть использован онкологами–клиницистами при анализе цифровых изображений гистологических срезов.

Достоверность научных результатов и обоснованность выводов

Сформулированные в диссертационной работе заключения и выводы обоснованы. Они базируются на положениях механики, биомеханики клетки, на свежих результатах клинических исследований в области онкологии, как российских, так и зарубежных групп исследователей. В работе представлен ряд решения тестовых задач, результаты которых демонстрируют устойчивость разработанной математической модели. Достоверность полученных результатов исследований подтверждается удовлетворительным соответствием результатов численного моделирования и данных клинических исследований по структурообразованию морфологических форм инвазивной карциномы. Реализовано качественное и количественное сопоставление результатов моделирования.

Замечания.

По тексту диссертации имеются следующие замечания:

1. Постановка задачи ограничивается исследованием математической модели эпителиальной ткани в двумерном приближении, что, по-видимому, обусловлено сложностью моделирования трехмерных объектов. Автор сообщает об удовлетворительной достоверности полученных результатов. Как проводилось оценка двумерного приближения в эволюции опухоли в реальных условиях?
2. В тексте диссертации (стр.115) автор делает акцент на независимости критериев $S[P]$ – «сложность» и $H[P]$ – «энтропия», однако их формальное представление (формула 38) свидетельствует об обратном.

3. Использование в качестве классификатора метода ближайших соседей и результат классификации существенно зависит от выбора метрики. Какая метрика использовалась в работе? Производилась ли кросс-проверка выбранного параметра k ?

При этом указанные замечания не снижают в целом положительную оценку работы.

Соответствие диссертационной работы указанной специальности.

Диссертационная работа Краснякова Ивана Васильевича по содержанию и полноте изложенного материала соответствует паспорту специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ: п. 4 – «Реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде комплексов проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента»; п. 5 – «Комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента» и п. 8 – «Разработка систем компьютерного и имитационного моделирования».

Заключение.

Таким образом, в диссертации «Математическое моделирование роста инвазивной карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток» Краснякова Ивана Васильевича изложены новые научно обоснованные решения по построению математической модели роста инвазивной карциномы с динамически меняющимся фенотипом клеток, а также впервые к результатам моделирования по структурообразованию применено вычисление спектров информационной энтропии и сложности, в основе которого лежит шпирлет–преобразование, для количественной оценки структур инвазивной карциномы. Данная методика, при существенной доработке, связанной с предобработкой цифровых изображений реальных гистологических срезов, может быть применена в клинической онкологии как инструмент для классификации типа карциномы.

Диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком теоретическом и практическом уровне. Соискателю удалось добиться существенных научных и практических результатов.

Достоверность представленных в работе выводов и практических рекомендаций подтверждается корректно выстроенной научной аргументацией, а также результатами экспериментальных расчетов.

Материалы, изложенные в диссертации, опубликованы в 17 приведенных в автореферате диссертации источниках, в том числе 12 из списка ВАК. По содержанию и оформлению работа И.В. Краснякова соответствует требованиям Положения ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, а соискатель, Иван Васильевич Красняков, достоин присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Главный научный сотрудник кафедры Электронные вычислительные машины Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Вятский государственный университет»,

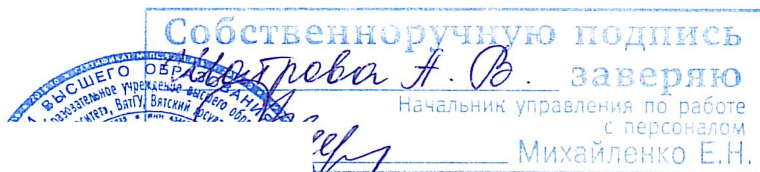
д.ф.-м.н.,

Анатолий Викторович Шатров

610000, г. Киров, ул. Московская, 36,

E-mail: shatrov@vyatsu.ru

05. 11. 2022 2



Шатров Анатолий Викторович, д. ф.-м. н., профессор, главный научный сотрудник кафедры «Электронно-вычислительные машины» ФГБОУ ВО «ВятГУ»

Адрес организации: 610000, Россия, Киров, ул. Московская, 36

Телефон: +7 (8332) 742-420

E-mail: shatrov@vyatsu.ru; avshatrov1@yandex.ru

Наименование научной специальности, по которой была защищена докторская диссертация: 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.