

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.

Диссертация Краснякова Ивана Васильевича посвящена решению актуальной проблемы – разработке математической модели роста инвазивной карциномы для описания процессов структурообразования в ходе ее эволюции. Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнения. Имитационное компьютерное моделирование развития злокачественных образований в настоящее время является сильным средством для исследования процессов *in silico* протекающих во время роста опухоли, которые влияют на образование той или иной архитектурной морфологической структуры карциномы. Развитие таких моделей является одним из основных направлений применения математических методов в медицине и биологии.

В данной диссертации разработана сложная хемомеханическая математическая модель роста инвазивной карциномы, которая позволяет описывать исследуемый объект на разных масштабных уровнях и учитывать, в отличие от имеющихся математических моделей в литературе, гетерогенность злокачественных образований.

Анализ содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав и заключения. Список литературы включает 154 источника. Объем основного текста составляет 163 страницы, в том числе 37 рисунков, 4 таблицы и 2 приложения.

Во введении обосновывается актуальность, сформулированы цель и основные задачи, указаны выносимые на защиту положения, новизна, теоретическая и практическая значимость работы, объект и предмет исследования.

Первая глава посвящена литературному обзору текущего состояния исследований в области математического моделирования злокачественных новообразований. Автор диссертации проведен анализ имеющихся подходов, применяемых при математическом моделировании многоклеточных сред и роста опухоли. Для решения поставленных задач был выбран дискретный подход к построению моделей, в основе которого лежит модель деформируемой клетки с индивидуальной динамикой. Выполнен обзор клинических исследований, посвящённых тому, что

опухоль – это гетерогенное скопление раковых клеток. Также изучены методы преобразования цифровых изображений для получения содержащейся в них информации. Соискателем был выбран метод, основанный на вычислении спектров информационной энтропии и сложности. Стоит отметить, что эти меры линейно независимые величины, т.к. они характеризуют состояние системы в ортогональных срезах. Правильнее говорить о единой плоскости «Энтропия–Сложность», на которой характеристика исследуемой структуры должна проявить себя наиболее выпукло по оси энтропия, которая характеризует порядок системы, и сложность, которая характеризует отклонение текущего состояния системы от его равновероятного.

Во второй главе автор даёт подробное описание разработанной математической модели, указана содержательная, концептуальная и математическая постановки. Описаны основные свойства, которыми должна обладать разрабатываемая модель, принятые гипотезы и уравнения, соответствующие гипотезам. Приведены результаты численных расчетов, которые демонстрируют функционирование разработанной модели. Результаты хорошо отражают способность разработанной математической модели воспроизводить эволюцию ткани, что включает в себя локальное и глобальное изменение положения клеток, динамическое изменение их формы, процесс деления и интеркаляции, последний необходим для снятия локальных напряжений в ткани, и движения границ ткани, за счёт перехода потенциальной энергии внутренних клеток в кинетическую энергию движения всего ансамбля.

Третья глава посвящена выносимой на защиту математической модели роста гетерогенной карциномы с динамически меняющимся фенотипом клеток. Фенотип каждой клетки определяется от ее микроокружения. Введенный индекс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) с его индивидуальными значениями, определяет место и функциональность каждой клетки в опухоли. Также в главе описана выносимая на защиту карта структур инвазивной карциномы в параметрах интеркаляции для раковых и здоровых клеток. В работе было выявлено, что основным параметром, влияющим на структурообразование, являются параметры интеркаляции. Выполнено сравнение полученных результатов с результатами клинических исследований. Автором подробно исследованы и проанализированы основные хорошо дифференцированные структуры инвазивной карциномы, а именно солидная, папиллярная и криброзная карциномы. Выполнена модификация разработанной автором диссертации математической модели на случай образования малоклеточных групп инвазивной карциномы неспецифического типа. Проведено качественное сравнение с результатами клинических исследований и получены удовлетворительные результаты.

В четвертой главе подробно описан анализа цифровых изображений методом вычисления информационной энтропии и сложности. В основе вычисления этих мер применяется шиарлет–преобразование. Шиарлеты – это относительно новый класс многомасштабных систем представления, который позволяет эффективно кодировать анизотропные признаки в многомерных данных, применяемых для сравнительного анализа цифровых изображений. Достаточно подробно автором описана методика проведения шиарлет–преобразования. Представлены результаты анализа по классификации структур инвазивной карциномы, которые демонстрируют высокую степень применения данного метода для проведения количественной оценки структур инвазивной карциномы в клинической практике, при решении ряда задач, связанных с предобработкой цифрового изображения.

В заключении приведены основные выводы диссертационной работы.

Научная новизна диссертационной работы:

В работе описана и разработана многоуровневая хемомеханическая математическая модель роста инвазивной карциномы с динамически меняющимся фенотипом клеток. Модель позволяет учитывать гетерогенность опухоли как по пространству, так и по клеточному составу. Новизна заключается в том, 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. А также 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 основной для идентификации архитектурных форм инвазивной карциномы с помощью систем машинного обучения.

Практическая и теоретическая значимость результатов работы.

Результаты в работе показывают, что разработанная многоуровневая хемомеханическая модель гетерогенной инвазивной карциномы дает возможность проследить за всей динамикой опухоли. Это позволяет воспроизводить скрытую от врача динамику, протекающую в организме человека, в которой отражена более полная информация о формировании морфологических структур опухоли, о форме миграции раковых клеток и о возможных формах изменениях во время протекания болезни.

В клинической онкологии стоит вопрос о разработке алгоритмов автоматизированной классификации опухолей на основе гистологических образцов. Впервые автором предлагается использовать для этой цели меры

энтропии и сложности морфологических форм опухоли, оценка которых организована с помощью шпирлет-преобразования. Более того, в работе показано, что данные спектров этих величин могут быть использованы для автоматической классификации опухолей с помощью систем машинного обучения. Так, предложенный соискателем алгоритм классификации структур инвазивной карциномы в перспективе может быть использован онкологами-клиницистами при анализе цифровых снимков гистологических срезов, но после ряда решения задач, связанных с предобработкой цифрового изображения.

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.

1. В хемомеханической модели эпителиальной ткани (1)-(8) учитываются различные механизмы её функционирования. Так в уравнениях реакции-диффузии (1) отражена химическая кинетика, деградация и диффузионный перенос. Кроме того, уравнения (5) описывают пространственные перемещения клеток. Таким образом, модель представляет собой некоторое сочетание клеточного автомата и динамической дифференциальной системы. Очевидно, что каждый из рассматриваемых механизмов имеет свое характерное время. В работе И.В.Краснякова ничего не сказано в каких единицах измеряется время. Если эта величина безразмерная, то что выбирается в качестве характерного значения (масштаба). Так, например, на с.58 фигурирует значение шага по времени $\Delta t=0.005$, чему оно соответствует в реальном времени, так же как и 200 единиц расчетного модельного времени?

2. Для численного решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений автором используется метод Эйлера, при этом оговаривается его устойчивость при выбранном шаге по времени

(с.77), но ничего не говорится о точности получаемых решений. Учитывая «грубость» метода Эйлера, хотелось бы видеть в работе результаты расчетов при разных значениях шага по времени, демонстрирующие сходимость решения и обосновывающих приемлемость выбранного шага $\Delta t=0.005$.

3. Работа хорошо оформлена, в ней практически нет опечаток. Но текст изобилует специальными медицинскими и биомеханическими терминами, содержательное определение которых «разбросано» по тексту. Наверное, было бы разумно сделать отдельный глоссарий, собрав все термины и их определения в одном месте (например, в начале работы), что существенно упростило бы чтение диссертации.

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, диссертация «Математическое моделирование роста инвазивной карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток» Краснякова Ивана Васильевича является завершенной научно-квалификационной работой, в которой 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 шварц–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.

Диссертационная работа по форме и содержанию соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Красняков Иван Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой «Прикладной
математики и информатики»
ФГАОУ ВО «ПГНИУ»,
д. ф.-м. н., профессор


Русаков С.В.

«01» ноября 2022 г.

Ученый секретарь Ученого совета ПГНИУ,




Антропова Е.П.

Русаков Сергей Владимирович, д. ф.-м. н., профессор, заведующий кафедрой «Прикладная математика и информатика» ФГАОУ ВО «ПГНИУ»

Адрес организации: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Телефон: +7 (342) 2-396-584

E-mail: rusakov@psu.ru

Наименование научной специальности, по которой была защищена докторская диссертация: 01.01.07 – Вычислительная математика.