

«Утверждаю»

Проректор – начальник Управления научной политики

МГУ имени М.В.Ломоносова
А.А.Федянин

20 сентября 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

1. Актуальность темы выполненного исследования.

Раковая опухоль представляет собой сложную гетерогенную самоорганизующуюся систему. Математическое моделирование процессов возникновения и роста злокачественных опухолей является одним из магистральных направлений применения математических методов в биологии и медицине. Благодаря развитию вычислительной техники стало возможным создание агентных моделей, воспроизводящих поведение и взаимодействие индивидуальных клеток в ансамбле, представляющем собой совокупность злокачественных клеток, образующих раковую опухоль, в окружении клеток нормальных тканей.

В диссертации разработана динамическая модель ансамбля клеток эпителиальной ткани, включающей здоровые и раковые клетки. Модель позволяет проследить поведение отдельных клеток и рост карцином разного типа (солидных, папиллярных, криброзных). Клетки имеют определенную форму, являются эластичными по отношению к внешнему механическому воздействию, имеют способность к перемещению и делению, обмениваются механическими и химическими сигналами. Такой подход получил название сложной дискретной модели деформируемой клетки с индивидуальной динамикой.

В диссертации впервые предлагается использовать меры энтропии и сложности, вычисление которых строится с помощью пиарлет-преобразований. Предложенная методика может быть использована для быстрого определения структурного типа карциномы.

Структура и содержание 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, сформулированы цель работы, объект и предмет исследования и сформулированы задачи. Изложены новизна, теоретическая и практическая значимость, рассмотрены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации 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. Выполнен обзор работ по клинической онкологии, где представлены исследования, в которых обсуждается гетерогенное строение опухоли. Особое внимание уделено методу, основанному на вычислении спектров энтропии и сложности, который используется для оценки параметра сложности представляемых данных.

Во второй главе приведена содержательная, концептуальная и математическая постановка математической модели эпителиальной ткани, которая состоит из большого числа клеток. Описаны основные гипотезы, предположения, уравнения. В модели реализован амебодный механизм перемещения клеток в ткани посредством механизма интеркаляции. Представленные в диссертационной работе примеры демонстрируют структурную устойчивость разработанной модели.

Третья глава посвящена описанию 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. Описаны механизмы структурообразования и проведено сравнение полученных результатов с результатами клинических исследований. Описана модифицированная математическая модель и представлены результаты численных экспериментов по образованию малоклеточных структур в ходе эволюции инвазивной карциномы неспецифического типа.

В четвертой главе дан аналитический обзор методов, применяемых для сравнительного анализа цифровых изображений. Описан метод обработки цифровых изображений путем вычисления их спектров энтропии и сложности, основанный на шпирлет-преобразовании. Реализована программа для анализа структурных форм, полученных в ходе численного эксперимента. Показано, что классификация типа опухоли, основанная на субъективном восприятии ее пространственной структуры, может быть подтверждена количественными характеристиками, которые могут быть использованы для объективной классификации структур инвазивной карциномы.

В заключении приведены основные итоги и выводы работы.

2. Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые в работе описана многоуровневая хемо-механическая математическая модель роста инвазивной карциномы с индивидуальной динамикой клеток, которая учитывает гетерогенность опухоли не только по пространству, но и по клеточному составу. Новизна заключается в том, что предложенная математическая модель позволяет на разных масштабных уровнях описывать механизмы формирования и роста структур инвазивной карциномы с учетом ее гетерогенного строения. Полученные результаты находятся в качественном соответствии с результатами клинических исследований. В работе 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.

3. Значимость результатов для науки.

Представленные в диссертации данные 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 и форме миграции раковых клеток. В работе впервые предлагается использовать меры энтропии и сложности морфологических форм опухоли для автоматизированной классификации опухолей на основе гистологических образцов с помощью систем машинного обучения. Предложенный соискателем алгоритм классификации структур инвазивной карциномы в перспективе может быть использован онкологами–клиницистами при анализе цифровых изображений гистологических срезов.

4. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

Сформулированные в диссертационной работе заключения и выводы обоснованы. Они базируются на положениях биомеханики клетки, на результатах современных 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 результа-

тов исследований подтверждается удовлетворительным соответствием результатов численного моделирования и данных клинических исследований по структурообразованию морфологических форм инвазивной карциномы.

Оценка содержания диссертации и автореферата.

Диссертация содержит важные научные результаты, хорошо написана и хорошо оформлена. Автореферат в должной степени отражает содержание диссертации.

Основные результаты научных исследований, приведённые в диссертации, представлены в 25 опубликованных работах. Автором работы опубликовано 7 статей в ведущих рецензируемых научных изданиях, 17 публикаций в сборниках научных трудов и тезисов конференций. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты исследований докладывались на ряде профильных конференций, а именно: «Математическое моделирование в естественных науках» (Россия, г. Пермь); «Physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications» (Россия, г. Томск); «Математика. Компьютер. Образование» (Россия, г. Дубна, г. Пущино); летней школе по биоинформатике (Россия, г. Санкт-Петербург); «Зимняя школа по механике сплошных сред» (Россия, г. Пермь); VI съезде биофизиков России (Россия, г. Сочи); «Пермские гидродинамические научные чтения» (Россия, г. Пермь); всероссийской конференции молодых учёных–механиков (Россия, г. Сочи).

5. Соответствие диссертационной работы паспорту специальности.

Диссертация соответствует специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, следующим областям исследования, указанным в паспорте специальности: 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»; п. 8. «Разработка систем компьютерного и имитационного моделирования».

6. Замечания

1. В диссертационной работе уравнение движения элементов системы (5) записано в рамках механики Аристотеля. Следовало бы объяснить, почему не была использована механика Ньютона с введением диссипативных сил, определяющих изменение скорости.
2. Автор отмечает, что пространственные структуры помогают раковым клеткам коллективно защищаться от различного рода терапий. Это положение требует разъяснения.

3. В модели предполагается, что для здоровых клеток эпителия вероятность деления клетки зависит от количества её узлов n . Это предположение требует обоснования. Сделанные замечания не умаляют достоинств диссертационной работы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертация «Математическое моделирование роста инвазивной карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток» Краснякова Ивана Васильевича является завершённой научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные решения по построению математической модели роста инвазивной карциномы с динамически меняющимся фенотипом клеток. Впервые к результатам моделирования по структурообразованию применено вычисление спектров информационной энтропии и сложности.

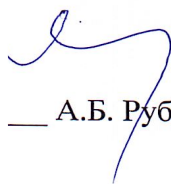
Представленная работа по форме и содержанию соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Красняков Иван Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Отзыв составлен профессором кафедры «Биофизика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» доктором физико-математических наук, профессором Ризниченко Галиной Юрьевной.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры «Биофизика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» протокол №10 от «19» сентября 2022 г.

Заведующий кафедрой биофизики
ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова
академик РАН

_____ 


_____ А.Б. Рубин

Профессор кафедры биофизики
ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова,
доктор физико-математических наук, профессор

_____ 

_____ Г.Ю. Ризниченко