

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
вычислительной математики
Российской академии наук
член-корр. РАН, профессор



Е.Е. Тыртышников

«5» мая 2015

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Институт вычислительной математики Российской академии наук на диссертационную работу Хохловой (Васильевой) Анастасии Дмитриевны «Математическое моделирование трансмуральных особенностей электрической и механической функции миокарда желудочка», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 03.01.02 – «Биофизика».

Представленная диссертационная работа посвящена разработке и применению математических моделей для описания неоднородности свойств кардиомиоцитов в миокарде желудочка и анализу регуляторных механизмов функции левого желудочка сердца в норме и патологических состояниях.

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой одну из главных проблем современной медицины, ведущей причиной смертности населения. Понимание биофизических механизмов, определяющих робастность и уязвимость функционирования сердечной мышцы имеет фундаментальное значение для развития новых подходов к лечению ишемической болезни, инсульта, нарушений сердечного ритма. Чрезвычайная актуальность темы диссертации обусловлена тем, что экспериментальные методы исследования не являются достаточными для интегративного описания и причинно-следственного анализа влияния большого множества электрофизиологических и механических процессов на характеристики функционирования сердца. Целью диссертационной работы является развитие количественных математических моделей описывающих неоднородность строения и функционирования клеток миокарда на индивидуальном и тканевом уровне, с последующим анализом особенностей их отклика на внешние воздействия.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы.

Во введении изложена актуальность задачи, цель работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава содержит исчерпывающий обзор современных представлений о неоднородности миокардиальной ткани в норме и при патологических состояниях. Значительное внимание уделено описанию эмпирически установленных характеристик электрических и механических свойств кардиомиоцитов на клеточно-молекулярном и тканевом уровнях. Детально представлены электрофизиологические и механические особенности клеток субэндокардиального, мидмиокардиального и субэпикардиального

слоев левого желудочка. Показано, что существующая неоднозначность в интерпретации большого числа экспериментальных наблюдений связана с тем, что поведение миокардиальной ткани определяется сложной динамической системой обратных связей между электромеханическими процессами активации и сокращения гетерогенных клеток сердечной мышцы в неоднородном поле деформаций. Изложены характеристики неоднородности миокарда в патологических условиях, связанных с нарушением ритма сокращений. Приведен обзор существующих моделей неоднородности миокарда и практика их применения для комплексного анализа механизмов нарушения функции миокарда.

Вторая глава посвящена описанию, в рамках блочного подхода, компонент детальной модели электрической и механической функции клеток миокарда левого желудочка. Рассматриваются подмодели, описывающие электрическую активность, ионные токи, кальциевую регуляцию и механическую активность для отдельных клеток сердечной мышцы. Описан процесс формирования интегративной математической модели электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах имеющей название «Екатеринбург-Оксфорд». Данная «ЕО» модель представляет собой систему из 31-го ОДУ, с подробно изложенными параметризациями рассматриваемых процессов. Далее, представлена континуальная одномерная модель тканевого уровня – отдельного волокна сердечной мышцы. В модели учитывается взаимодействие клеток, описываемых как точки одномерной сплошной среды. Данная модель сформулирована на основе нестационарного одномерного уравнения диффузии с источником в правой части. Изложены численные методы решения задачи Коши для используемых моделей на основе метода Эйлера и метода расщепления по физическим процессам, соответственно. В силу большого числа параметров в моделях, исследование причинно-следственных отношений является нетривиальной задачей. В этой связи проведено обоснование двух методов оценивания влияния внутриклеточных механизмов и изложены особенности метода «ведущего потенциала» и метода интегралов разности токов.

В третьей главе выполнена калибровка ЕО модели для описания особенностей электромеханических процессов в субэндокардиальных и субэпикардиальных кардиомиоцитах стенки левого желудочка. Проведена верификация моделей по широкому набору экспериментальных данных. Основным содержанием главы является исследование чувствительности решений к изменению разнообразных параметров модели. При этом, четко описаны ситуации, когда поведение модельных решений отличалось от наблюдаемых, с помощью численных экспериментов было сопоставлены две гипотезы для объяснения наблюдаемых в эксперименте больших трансмуральных различий в градиенте времени завершения процесса реполяризации. Сделан вывод в пользу гипотезы о том, что основная роль принадлежит градиенту натрий-калиевого тока, обусловленному различной экспрессией белков Na^+/K^+ насоса в клетках субэпикарда и субэндокарда. Показано, что механизмы обратной механоэлектрической связей вносят существенный вклад в формировании трансмурального градиента характеристик возбуждения и сокращения - расслабления кардиомиоцитов в стенке левого желудочка.

Для исследования поведения сердечной ткани с учетом трансмурального градиента электрофизиологических и механических свойств кардиомиоцитов проведена адаптация континуальной одномерной модели неоднородного волокна. С этой целью параметры субэндокардиального и субэпикардиального сегментов описывались параметрами соответствующих фенотипически различных клеток, причем параметры промежуточного сегмента мышечной полоски линейным образом менялись между значениями этих двух сегментов. С помощью данной модели показано, что последовательность возбуждения в неоднородном миокарде является ключевым фактором для нормальной реализации его электрической и механической функции.

Четвертая глава посвящена численным экспериментам по моделированию нарушений электрической и механической функции кардиомиоцитов вследствие действия

различных факторов, в том числе острой ишемии, гипоксии, и нарушений функции натриевых каналов, что представляет большое значение для исследования механизмов патофизиологии сердца. Приведены результаты численных экспериментов по анализу неоднородности параметров электромеханического сопряжения в патологических условиях и ее роли в возникновении нарушений ритма. Установлены механизмы, отвечающие за различие в уязвимости субэпикардальных и субэндокардиальных виртуальных кардиомиоцитов к аритмогенным воздействиям. Показано, что ишемия может вызывать увеличение дисперсии реполяризации на клеточном и тканевом уровнях организации миокарда.

В заключении приведены основные результаты и выводы диссертации.

Достоверность и новизна полученных результатов и выводов

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертации обеспечена соответствием между результатами численного моделирования и имеющимися экспериментальными данными. Теоретическая значимость работы состоит в разработке и калибровке детальных математических моделей, описывающих особенности электромеханического сопряжения и механической функции клеток сердечной мышцы из различных регионов стенки левого желудочка. Практическая значимость работы состоит в возможности применения разработанных математических моделей для определения мишеней, позволяющих осуществлять коррекцию нарушений электрической и механической функции кардиомиоцитов вследствие действия различных факторов, в том числе, острой ишемии, нарушений функции натриевых каналов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты данной работы могут быть применены для разработки новых подходов к коррекции электромеханического поведения кардиомиоцитов и функционирования левого желудочка при различных патологиях, в частности, в условиях гипоксии и ишемии. Установленные в данной работе особенности отклика миокарда на параметрические воздействия, могут быть использованы для проектирования комбинаторных воздействий на основе лекарственных, с целью коррекции отклонений механической активности сердца при патологических условиях. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе в МФТИ (ГУ), МГУ им. М.В. Ломоносова, Первом МГМУ им. И. М. Сеченова, в исследованиях сердечно-сосудистой системы, проводимых в ИВМ РАН, МФТИ (ГУ), МГУ им. М.В. Ломоносова.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны интегративные математические модели для описания и комплексного анализа электрической и механической функции клеток миокарда левого желудочка (п.9 «Положения»).

Диссертация представляет собой специально подготовленную рукопись, отличающуюся внутренним единством, и содержит совокупность новых научных результатов полученных лично автором (п. 10 «Положения»). Оформление диссертации в целом отвечает требованиям ВАК МОН РФ. Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате. Автореферат соответствует содержанию диссертации и позволяет составить достаточно полное представление о ней.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 16 печатных изданиях, в том числе в 5 статьях в изданиях из перечня ведущих рецензируемых научных журналов и

изданий ВАК РФ. Основные положения и результаты диссертационной работы широко докладывались и обсуждались на научных семинарах и международных конференциях.

Критические замечания

В целом, текст диссертации написан аккуратно и ясно, с очень небольшим числом опечаток. По тексту диссертации имеется небольшое число замечаний:

1. Поскольку численный эксперимент является основным инструментом исследования, следовало бы указать вычислительную сложность расчетов по моделям. Не вполне ясно, почему применяется метод Эйлера для решения задачи Коши для ОДУ при наличии большого семейства эффективных алгоритмов переменного порядка и шага для решения жестких систем ОДУ.
2. Для калибровки моделей трех типов клеток по экспериментальным данным можно было бы использовать классические методы решения обратных задач. Было бы интересно пояснить, насколько это целесообразно для задачи исследования.
3. В тексте активно используются англоязычные сочетания (напр. «spike-and-dome», «wedge» и др.) Было бы уместно предложить их русскоязычные аналоги.
4. Стр. 38, ссылка на рис. 2.4, который почему то размещен на стр. 44.
5. Стр. 69, уравнение (2.66) – пропущены скобки.
6. Стр. 70, строка 5 снизу: предложение не является завершенным.
7. В главе 3, (напр. стр. 85) при описании сценариев согласования модели с экспериментальными данными, было бы уместно указать насколько изменяются параметры и какие характеристики данных при этом приближаются.
8. Стр. 88, Табл. 3, последняя строка: верно ли что стандартное отклонение для ПП эксп. равно 9 при среднем значении 1.6?

Отмеченные замечания носят частный характер и не опровергают основных научных положений и выводов диссертации. Они не снижают общей высокой оценки научного уровня работы и полученных результатов в диссертационной работе Хохловой (Васильевой) А.Д.

Заключение

В целом, диссертационная работа Хохловой (Васильевой) Анастасии Дмитриевны «Математическое моделирование трансмуральных особенностей электрической и механической функции миокарда желудочка», является завершенной научной квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. Работа имеет существенное значение для развития современных подходов к компьютерному моделированию функционирования сердечной мышцы. Полученные результаты важны для понимания молекулярно-клеточных механизмов возникновения аритмий и возможных способов их коррекции.

Тематика диссертационной работы Хохловой (Васильевой) А.Д. «Математическое моделирование трансмуральных особенностей электрической и механической функции миокарда желудочка», соответствует специальности 03.01.02 – «Биофизика».

Рассмотренная диссертационная работа «Математическое моделирование трансмуральных особенностей электрической и механической функции миокарда желудочка», соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пунктам 9,10,11,13,14), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Хохловой (Васильевой) Анастасии Дмитриевны, заслуживает присуждения ей

ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика».

Отзыв составил д.ф.-м.н., в.н.с. Бочаров Г.А. Отзыв обсужден и утвержден на заседании семинара «Вычислительная математика и приложения» ИВМ РАН, руководители: д.ф.-м.н. В.И. Агошков, д.ф.-м.н. А.Б. Богатырев, д.ф.-м.н. Ю.В. Василевский, д.ф.-м.н. Ю.М. Нечепуренко, чл.-корр. Е.Е.Тыртышников (протокол № 2 от 6 апреля 2015 г.).

Руководитель творческого коллектива №15
"Прямые и обратные задачи моделирования
пространственно-временной динамики
иммунных и инфекционных процессов" ИВМ РАН
д.ф.-м.н., в.н.с.



 Г.А. Бочаров

Сведения о ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики Российской академии наук.

119333, г. Москва, ул. Губкина, 8.

Тел.: (495) 984-81-20, (495) 989-80-24, факс: (495) 989-80-23,

Адрес сайта: <http://www.inm.ras.ru/>

E-mail: director@mail.inm.ras.ru

Основные публикации сотрудников ведущей организации по профилю диссертации за последние пять лет:

1. Luzyanina T., Cupovic J., Ludewig B., Bocharov G. Mathematical models for CFSE labelled lymphocyte dynamics: asymmetry and time-lag in division // *Journal of Mathematical Biology*. 2014. 69(6-7):1547-83.
2. Makroglou A., Bocharov G., Fitt A., Flessas G., Kuang Y., Tsokaros A. Preface—DIEBM 2010 Special Issue: Differential and Integral Equations with Applications in Biology and Medicine. *Mathematics and computers in simulation*. 2014. V. 96. 1-3.
3. Luzyanina T., Bocharov G. Stochastic modeling of the impact of random forcing on persistent hepatitis B virus infection // *Mathematics and Computers in Simulation*. 2014. 96: 54–65.
4. Likhoshvai V., Khlebodarova T., Bazhan S., Gainova I., Chereshev I., Bocharov G. Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components // *BMC Genomics*. 2014.
5. Бочаров Г.А., Гребенников Д.С., Кислицын А.А., Савинков Р.С., Meyerhans A. Математические методы интегративного моделирования ВИЧ инфекции // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8 (17), №3. С.782-785. 90.
6. Danilov A., Kramarenko V., Yurova A. High resolution human body computational model for bioelectrical impedance analysis // In: Nithiarasu, P and Löhner, R, (eds.) 3rd International Conference on Mathematical and Computational Biomedical Engineering, 16-18 December 2013, City University of Hong-Kong, P.221–224.
7. Danilov A., Kramarenko V., Yurova A. Modelling of bioimpedance measurements: application to sensitivity analysis // *Computational modeling of objects presented in images. Fundamentals, methods, and applications / Lecture Notes in Computer Science*. 2014. V. 8641. P.328–338.
8. Chereshev V.A., Bocharov G.A., Bazhan S., Bachmetyev B, Gainova I., Likhoshvai V., Argilaguet J.M., Martinez J.P., Rump J.A., Mothe B., Brander C., Meyerhans A. Pathogenesis

and Treatment of HIV Infection: The Cellular, the Immune System and the Neuroendocrine Systems Perspective // International Reviews of Immunology, 2013. – V. 32. - Issue 3:282-306.

9. Chursov A., Kopetzky S.J., Bocharov G., Frishman D., Shneider A. RNAtips: Analysis of temperature-induced changes of RNA secondary structure // Nucleic Acids Res. 2013. V. 41(Web Server issue):W486-491.

10. Bocharov G., Luzyanina T., Cupovic J., Ludewig B. Asymmetry of cell division in CFSE-based lymphocyte proliferation analysis // Frontiers in Immunology. 2013.V. 4:264.

11. Бочаров Г., Лузянина Т., Чупович Й., Людеви́г Б. Математический анализ пролиферации клеток по данным проточной цитофлуориметрии: асимметрия и продолжительность клеточного деления // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7(16). № 2-3. 172.

12. Danilov A.A., Kramarenko V.K., Nikolaev D.V., Rudnev S.G., Salamatova V.Yu., Smirnov A.V., Vassilevski Yu.V. Sensitivity field distributions for segmental bioelectrical impedance analysis based on real human anatomy // J. Phys.: Conf. Series, 2013. 434:012001.

13. Danilov A.A., Kramarenko V.K., Nikolaev D.V., Yurova A.S. Personalized model adaptation for bioimpedance measurements optimization // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2013. V. 28, № 5. P.459-470. DOI: 10.1515/rnam-2013-0025

14. Kramarenko V.K., Danilov A.A., Vassilevski Yu.V., Rudnev S.G., Nikolaev D.V. Bioelectrical impedance analysis and mathematical modelling, based on real human anatomy // Numerical Algebra with Applications / Second China-Russia Conference – Rostov-on-Don: Southern Federal University Publishing, 2013, P. 86-87.

15. Василевский Ю.В., Данилов А.А., Николаев Д.В., Руднев С.Г., Саламатова В.Ю., Смирнов А.В. Конечно-элементный анализ задач биоимпедансной диагностики // ЖВМ и МФ. 2012. V.52, № 4, 733-745.

16. Черешнев В.А., Бажан С.И., Бахметьев Б.А., Гайнова И.А., Бочаров Г.А. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции // Успехи современной биологии. 2012. Т.132. № 2. С.115-140.

17. Luzyanina T., Bocharov G. Critical issues in the numerical treatment of the parameter estimation problems in immunology // J. Computational Mathematics. 2012. V.30. P.59-79.

18. Bocharov G., Chereshev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. Human Immunodeficiency Virus Infection: from Biological Observations to Mechanistic Mathematical Modelling // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2012. V.7 (5). 78-104.

19. Banks H.T., Bocharov G., Grossman Z., Meyerhans A. Preface: Distributed Parameter Systems in Immunology // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2012. V.7 (5). 1-3.

20. Ludewig B., Stein J.V., Sharpe J., Cervantes-Barragan L., Thiel V., Bocharov G. A global imaging view on systems approaches in immunology // *European J Immunology*. 2012. V.42. 1-10.
21. Bocharov G., Quiel J., Luzyanina T. Alon H., Chiglintsev E., Chereshev V., Meier-Scheller M., Paul W., Grossman Z. Feedback regulation of proliferation versus differentiation explains the dependence of antigen-stimulated CD4 T-cell expansion on precursor number // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(8):3318-23. 2011.
22. Quiel J., Caucheteux S., Laurence A., Singh N., Bocharov G., Ben-Sasson S.Z., Grossman Z., Paul W.E. Antigen-stimulated CD4 T cell expansion is inversely, log-linearly related to precursor number even in the physiologic range of responding cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108(8). 3312-7. 2011.
23. Bocharov G., Danilov A., Vassilevski Yu., Marchuk G., Chereshev V., Ludewig B. Reaction-diffusion modelling of interferon distribution in secondary lymphoid organs // *Math. Model. Nat. Phenom*. 2011. 6(7). 13-26.
24. Banks T.H., Clayton Thompson W., Sutton K.L., Bocharov G., Doumie M., Schenkel T., Argilaguet J., Giest S., Peligero C., Meyerhans A. A new model for the estimation of cell proliferation dynamics using CFSE data // *J. Immunological Methods*. 2011. 373. 143-160.
25. Martinez J.P., Bocharov G., Ignatovich A., Reiter J., Dittmar M.T., Wain-Hobson S., Meyerhans A. Fitness ranking of individual mutants drives patterns of epistatic interactions in HIV-1 // *PLoS One*. 2011. 6(3). P.18375.
26. Бочаров Г.А., Данилов А.А., Василевский Ю.В., Марчук Г.И., Черешнев В.А., Людеви́г Б. Моделирование защитного поля интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурно-функциональной организации // *Доклады АН, Физиология*. 2011. Т. 439, № 3. С.413-415.
27. Bocharov G., Danilov A., Vassilevski Yu., Marchuk G., Chereshev V., Ludewig B. Simulation of the interferon-mediated protective field in lymphoid organs with their spatial and functional organization taken into consideration // *Doklady Biological Sciences*. 2011. 439. 194-196.
28. Alvarez M.A., Arbelaez P., Bastos F.I., Berkhout B., Bhattacharya B., Bocharov G., Chereshev V., et al. Research priorities for HIV/M. Tuberculosis co-infection // *The Open Infectious Diseases Journal*. 2011. V. 5.(Suppl 1-M2) P.14-20.