

ОТЗЫВ

на диссертацию Хамзина Святослава Юрьевича
(ФИО соискателя)

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕГРЕССИОННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА
ДАННЫХ В ЗАДАЧАХ БИОФИЗИКИ МИОКАРДА
(название диссертации)

представленную на соискание ученой степени кандидата/доктора (нужное подчеркнуть)
физико-математических наук по специальности 1.5.2 Биофизика.
(отрасль науки) (шифр и наименование специальности)

Автор отзыва

ФИО: Цатурян Андрей Кимович

Ученая степень: доктор физико-математических наук

Год присуждения ученой степени и научная специальность, по которой присуждена
ученая степень: 2003, биофизика

Ученое звание: доцент

Место работы (полное название организации в соответствии с Уставом): Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Подразделение: Лаборатория биомеханики, Научно-исследовательский институт
механики

Должность: ведущий научный сотрудник

Контактная информация: andrey.tsaturyan@gmail.com

Диссертация посвящена математическому моделированию биофизики сердечной
мышцы, миокарда, и левого желудочка (ЛЖ) сердца. Эти проблемы весьма актуальны для
биофизики сердца и её приложения к задачам практической кардиологии. Существенно
новым элементом диссертационной работы С.Ю. Хамзина является сочетание прямых
(механистических) подходов к моделированию со стохастическими методами и методами
искусственного интеллекта.

Диссертация состоит из Введения, пяти глав, Заключение и списка литературы из
183 источников и изложена на 118 страницах.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором изложены базовые
сведения о функционировании сердечной мышцы и история математического
моделирования биомеханики миокарда, начиная от классической работы А.Ф. Нуклея
(1957) и заканчивая современным состоянием этой области науки.

Вторая глава посвящена математическому моделированию механических свойств
пассивного (расслабленного) ЛЖ сердца. Разработан и реализован в виде программного
кода алгоритм оценки параметров осесимметричной модели геометрии ЛЖ по
опубликованным данным МРТ исследований ЛЖ человека. Проанализированы
зависимости геометрии расслабленного ЛЖ от давления крови в его полости при

различных значениях упругих констант материала. С помощью комбинации детерминистического (методами механики сплошной среды) и статистического моделирования проведена экстраполяция геометрии ненагруженного ЛЖ по данным МРТ исследований ЛЖ испытываемых в ходе сердечного цикла.

Третья глава посвящена многомасштабному математическому моделированию механики ЛЖ. Активные напряжения в миокарде действуют только в направлении мышечных волокон (т.е. пропорциональны диадному квадрату соответствующего единичного вектора) и описаны скалярной величиной. Эта величина, в свою очередь, зависит от ряда величин, характеризующих образование и распад актин-миозиновых поперечных мостиков, связывание ионов Ca^{2+} с регуляторным белком тропонином, среднее по ансамблю присоединенных мостиков отклонением их длины от равновесного значения и др. Соответствующая система обыкновенных дифференциальных уравнений представляет собой модификацию модели (Rice *et al.*, Biophys. J., 2008). Концентрацию ионов Ca^{2+} в мышечной клетке полагали заданной функцией времени и пространственных координат. Для расчёта задержки прихода потенциала действия (ПД), т.е. электрического возбуждения, к различным точкам ЛЖ использовали отдельную метаматематическую модель, а для описания системного кровообращения использовали простую модель «упругого резервуара». Проведено исследование поведения модели в зависимости от параметров, характеризующих свойства миокарда и геометрии ЛЖ в терминах наклона линии, образованной точками, соответствующими концу систолы на кривых объем-давление крови в ЛЖ, при различных значениях преднагрузки, т.е. конечно-диастолического объема. Этим наклоном часто характеризуют сократимость ЛЖ в клинике. Получена тесная корреляция между расчётной фракцией выброса ЛЖ и его глобальной деформацией. Для проведения этих расчётов автор использовал модель саркомера, модифицированную им вместе с соавторами, и разработанный ими программный код. Также проведен анализ зависимости ударного объема левого желудочка от различных параметров объема и локализации зоны поражения миокарда ЛЖ, в которой отсутствовали активные напряжения. Такая зона моделировала постинфарктный рубец.

Четвертая глава посвящена исследованию возможности использования редуцированной модели для описания механики ЛЖ. Редуцированная модель представляет собой нульмерную модель саркомера, в которой длина саркомеров и активная сила связаны алгебраическими соотношениями с объемом ЛЖ и давлением крови в ЛЖ. Проведена верификация этой модели путем сравнения с результатами 3D моделирования. Оценено влияние перспективного препарата Омекамтив Мекарбил (ОМ) на функцию ЛЖ в зависимости от характеристик его геометрии и сократимости миокарда, определены параметры модели, на которые возможно действует ОМ.

Последняя пятая глава посвящена оценке параметров моделей электрофизиологии сердца. Задача ставится следующим образом. Геометрия стенок полостей и направление хода волокон в миокарде заданы в узлах расчётной сетки для конкретного сердца. На первом этапе по экспериментальным данным картирования активации при стимуляции заданной области требуется определить распределение продольной (вдоль волокон) и поперечной проводимости миокарда в узлах сетки. На следующем этапе требуется рассчитать карту активации после проведения ресинхронизирующей терапии сердца (РТС), т.е. изменения точки приложения возбуждающего импульса. Затем качество идентификации параметров проводимости проверяют, сравнивая результаты расчёта с опытными данными до и после РТС. Автор проверил несколько алгоритмов и подходов к

решению этой важной задачи и выбрал и численно реализовал алгоритм с оптимальным соотношением цена (время расчёта) / качество (точность предсказания карты распределения).

В качестве замечаний к работе можно высказать следующее. В главах 2 и 3 практически не описаны численные методы решения трехмерных механических задач, не охарактеризована их сходимость и т.д. В главе 5 не приведена оценка точности упрощенной (Эйконоальной) модели геометрической оптики по отношению к расчёту в рамках феноменологической монодоменной модели для рассмотренных наборов экспериментальных данных. Есть вопросы и к некоторым формулировкам. В частности, термин «Моделирование клеточного сокращения» представляется мне неудачным. Более адекватным названием раздела 1.2 на мой взгляд могло бы быть «Клеточные модели сокращения». Некоторым разделам рукописи не помешала бы редакторская правка.

Эти замечания никоим образом не умаляют достоинств работы и не ставят под сомнение достоверность полученных в ней результатов.

Диссертационная работа содержит ряд новых постановок задач биофизики сердца. В результате решения этих задач получены новые научные результаты, представляющие интерес для теоретической биофизики сердца и потенциальных клинических приложений. По результатам работы опубликовано девять статей, в том числе в высокорейтинговых изданиях. Результаты получены лично или при определяющей роли автора с использованием результатов соавторов, что оговорено в каждой главе диссертации.

Работа С.Ю. Хамзина удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней кандидата наук, доктора наук в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (МФТИ)» и паспорту специальности «биофизика». Автор диссертации, Хамзин С.Ю., заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 Биофизика.

26.09.2022

А.К. Цатурян

/А.К. Цатурян/

