

### Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Ушенина Константина Сергеевича «Персонализированные модели электрофизиологии сердца человека и их приложения», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

**Диссертация посвящена** разработке персонализированных моделей электрофизиологической функции желудочков сердца человека и их применению при создании новых методов картирования электрофизиологических процессов в миокарде.

Для достижения поставленной цели Константин Сергеевич решил задачи, связанные с **разработкой комплекса программ** (для обработки исходных клинических данных, построения модели электрофизиологической функции сердца, расчета модели на основе суперкомпьютерных технологий, обработки полученных результатов с помощью методов компьютерной визуализации и статистического анализа данных), **построением популяции моделей** электрофизиологической функции желудочков сердца человека на основе персональных данных пациентов, **верификацией построенных моделей** относительно данных многоканальных электрокардиограмм этих пациентов, **исследованием чувствительности моделей** к изменениям параметров, **проведением вычислительного эксперимента**, в котором метод фазового картирования миокарда применяется к синтетическим данным, генерируемым реалистичными персонализированными моделями, **разработкой модификации** метода фазового картирования миокарда, **разработкой и валидацией** метода картирования миокарда с использованием сверточных нейронных сетей.

**Актуальность** проведенного автором исследования не вызывает сомнений и определяется, во-первых, высокой частотой встречаемости

аритмий сердца, при планировании лечения которых используются методы, визуализирующие электрофизиологические процессы в сердце человека. При этом применяется так называемая фильтрация данных, полученных на миокарде, для которой используют методы картирования миокарда. А, во-вторых, несмотря на то, что на сегодняшний день такие методы известны, их применение может приводить к результатам с неоднозначной интерпретацией. Поэтому требуется разработка более совершенных методов картирования миокарда, что и было сделано в данной работе.

**Научная новизна** определяется, во-первых, построением популяции персонализированных моделей миокарда на основе клинических данных пациентов со значительным разнообразием патологий, во-вторых, разработкой нового метода визуализации региональной чувствительности модели к изменению её параметров, в-третьих, разработкой модификации метода фазового картирования миокарда, в-четвертых, разработкой метода картирования миокарда с использованием сверточных нейронных сетей, аналогичного методу фазового картирования, и, в-пятых, разработкой комплекса программ, последовательно осуществляющего обработку исходных клинических данных, построение модели электрофизиологической функции сердца, расчет модели с использованием суперкомпьютерных технологий, обработку полученных результатов с использованием методов компьютерной визуализации и статистического анализа данных.

**Теоретическая значимость** диссертационного исследования заключается в том, что в ней для обучения нейронных сетей впервые были использованы синтетические данные результатов моделирования простых одномерных моделей миокарда.

**Практическая значимость** работы определяется построением серии персонализированных моделей миокарда, пригодных для использования в дальнейших исследованиях широкого круга вопросов физиологии,

биофизики сердца, а также решения актуальных задач кардиологии. Теоретические подходы, предложенные автором диссертации, в дальнейшем можно применять для разработки новых методов лечения аритмий и других сердечных патологий, создания новых методов инвазивного и неинвазивного картирования миокарда. Более того, в работе предложены два метода картирования миокарда, которые могут быть применены при обработке и анализе клинических данных конкретных пациентов.

**Основные результаты по теме диссертации** отражены в 20 печатных изданиях, опубликованных в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, 11 из которых проиндексированы в Web of Science Core Collection, и 20 – в Scopus.

**Диссертация состоит из** введения, 5 глав и заключения. Полный объем диссертации составляет 114 страниц, включая 24 рисунка и 5 таблиц. Список литературы содержит 108 наименований. Результаты исследования представлены на международных конференциях в России и за ее пределами.

**Во введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, ставятся цели и задачи работы, изложена ее научная и практическая значимость.

**Первая глава** диссертации является обзором 56 литературных источников. Автором приведена информация по методам математического моделирования электрофизиологической функции сердца, методам персонализации моделей и генерации реалистичной электрокардиограммы, представлены основные сведения о предметной области исследования, о методах картирования миокарда, описаны математические методы и определения, на которых основано фазовое картирование миокарда, представлена краткая историческая справка об этапах развития фазового

картирования миокарда как метода обработки данных, полученных в биологических экспериментах и клинической практике.

**Вторая глава** диссертации описывает математическую постановку, численные методы и комплекс программ для построения персонализированных моделей миокарда. Диссертантом собраны и проанализованы ретроспективные данные шести пациентов из Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия). Представлены результаты разработки комплекса программ, реализующего девять этапов обработки данных: построение поверхностной сетки, улучшение качества сетки, сегментация поверхностной сетки, задание пространственной неоднородности системы по параметру  $\theta$  (клеточная неоднородность), задание неоднородной анизотропии миокарда; расчет модели с использованием Oxford Chaste и суперкомпьютерных технологий; верификация результатов моделирования, визуализация результатов и статистическая обработка данных. Перечисленные этапы объединены в единый поток вычислительных работ. Три этапа используют программное обеспечение с открытым исходным кодом, четыре этапа являются реализацией существующих алгоритмов, два этапа реализуют статистическую обработку и визуализацию данных, один этап является реализацией оригинального алгоритма. Результаты моделирования, выполненного с помощью разработанного программного обеспечения, верифицированы с использованием реальных данных пациентов.

**Третья глава** диссертации описывает результаты анализа чувствительности моделей к изменению семи наиболее значимых параметров. Анализ чувствительности выявил, что для воспроизведения физиологических характеристик в моделях наиболее важны коэффициенты

анизотропии, неоднородность параметров клеточной модели ( $\theta$ ), проводимости крови и легких. Для корректного моделирования внеклеточных потенциалов ( $\varphi_e$ ) на поверхностях сердца и торса наиболее важны проводимости регионов (органов, групп органов с одинаковыми свойствами), которые непосредственно граничат с сердцем. В моделях, представленных в диссертации, это параметры проводимостей для всех регионов торса, кроме проводимости позвоночника. Также на основе качественного и количественного анализа результатов было показано существование в модели неучтенного фактора моделирования или же значительного изменения характеристик миокарда, выходящего за ожидаемые физиологические диапазоны.

**Четвертая глава** диссертации описывает модифицированный метод картирования миокарда. Было продемонстрировано, что разработанные математические модели могут быть использованы для тестирования и разработки новых методов обработки сигналов. С помощью сгенерированных синтетических данных показано, что фазовое картирование миокарда, основанное на преобразовании Гильберта, может генерировать нежелательные артефакты, которые могут привести к неправильной интерпретации результатов. Была предложена модификация метода фазового картирования, которая улучшает качество получаемых результатов и позволяет избежать нежелательных артефактов. Следует отметить, что предложенный автором подход модифицирует только основное определение мгновенного фазового угла, что позволяет сочетать разработанную модификацию с любыми другими подходами к предобработке сигналов

**Пятая глава** диссертации описывает новый подход к картированию миокарда, основанный на обработке сигнала с помощью сверточных нейронных сетей. Представлен новый способ визуализации самоподдерживающихся электрофизиологических процессов миокарда.

Предложенный подход испытан на данных персонализированного компьютерного моделирования миокарда. Дальнейшая разработка метода требует продолжения исследований на клинических данных.

В **заключении** сформулированы основные выводы по результатам диссертации, а также приведены рекомендации и дальнейшие перспективы разработки темы.

По диссертационной работе **имеются следующие вопросы и замечания:**

1. В разделе 2.2.7 сказано, что воксельные модели двух желудочков сердца были построены путем сегментации изображений компьютерной томографии. Автор не описал, какой именно программный продукт использовался.

2. В диссертации сказано, что для обучения нейронной сети были использованы синтетические данные, сгенерированные одномерной моделью миокарда, размещенной в трехмерном объемном проводнике. Для построения этих моделей использовалась монодоменная модель миокарда, а вычисления производились методом конечных элементов. В тексте работы нигде не упоминается об анализе сеточной сходимости. Было бы интересно увидеть результаты такого анализа в виде графика или текстового описания.

3. Можно ли было обучать нейросеть не на синтетических данных, а на данных реальных пациентов? Или эта информация в нужном количестве не была доступна?

4. При описании использованной нейросети в разделе 5.2.3 диссертации автор использует такие термины, «пуллинг», «ап-семплинг». Полагаю, что для удобства чтения работы и восприятия ее смысла стоило бы привести их определения.

Указанные замечания не являются значительными и не снижают ценности проведенного Ушениным К.С. исследования. Автореферат

соответствует диссертации, тема, цели, задачи и содержание диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности «1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (физико-математические науки).

Считаю, что защищаемая работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, соответствует требованиям п. 9 Положения Уральского федерального университета о присуждении ученых степеней. Ушенин Константин Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ; отрасль наук – физико-математические.

Официальный оппонент:

**Иванов Дмитрий Валерьевич,**

доктор физико-математических наук по специальности 01.02.08 — Биомеханика, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории цифровых медицинских технологий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Адрес: 410012, Саратовская область, город Саратов, Астраханская ул., д. 83.

email: ivanovdv.84@ya.ru

телефон: +79878266748

Дата: «29» августа 2023 г.

 / Иванов Д.В

