

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

В диссертации Ушенина К.С. поднимается тема разработки доступных и достоверных методов картирования миокарда пациентов с использованием детальных персонализированных математических моделей, включающих модули детального описания электрофизиологии кардиомиоцита. Представлена модель, позволяющая, в результате численного решения математической задачи, получать ЭКГ конкретного пациента. Модель применили для ряда пациентов и провели сравнение с клиническими данными. Исследована чувствительность модели к некоторым из её параметров. Показано, как персонализированные модели могут использоваться для генерации синтетических данных, на основании которых можно обнаружить и решить некоторые проблемы фазового картирования миокарда.

Актуальность выбранной темы обусловлена значимостью сердечных заболеваний, ассоциированных с аритмиями различного типа. Для лечения аритмий необходимо сначала понять, как распространяются волны электрического возбуждения в миокарде стенок сердечных камер пациента. Для визуализации этих волн используют методы электрофизиологического картирования миокарда. Одной из проблем в оценке работы таких методов является невозможность получить большой набор данных на пациентах. В особенности это касается некоторых редких типов аритмии. Применение детальных персонализированных электрофизиологических моделей позволяет получать большие наборы синтетических данных: как ЭКГ, так и динамику распространения электрического возбуждения в сердечных стенках. Такие наборы данных можно использовать, чтобы выявить и устранить ошибки в части существующих методов картирования.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка терминов, сокращений и обозначений и списка литературы. **В первой главе** представлен обзор литературы. Обзор содержит два больших блока. В первом блоке приводятся базовые сведения об электрофизиологии сердечной мышцы, методы математического моделирования электрофизиологии миокарда и методы моделирования ЭКГ. Перечисляются некоторые существующие электрофизиологические модели и численные методы. Описаны некоторые особенности персонализации моделей с акцентом на неоднородной структуре исследуемых тканей. Второй блок посвящен методам регистрации и обработки сигналов и их применению в картировании миокарда в клинической практике.

Во второй главе описана персонализированная математическая модель ЭКГ, построенная на основе детальной модели электрофизиологии кардиомиоцита, разработанной другой научной группой (К. Н. Ten Tusscher, А.

V. Panfilov. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol, 2006). Приведены схемы, уравнения и параметры модели. Описан алгоритм верификации модели путём сравнения с клиническими данными. Получены результаты моделирования для шести пациентов с варьированием источника активации у некоторых из них (всего 10 случаев). Хотя среди представленных численных экспериментов есть несколько, в которых результаты расчёта сильно отличаются от клинических данных, большинство случаев показали приемлемое совпадение с данными.

В третьей главе показаны результаты анализа чувствительности модели к изменению набора модельных параметров, представляющих собой коэффициенты проводимостей, электрической неоднородности и анизотропии миокарда, в каждом из численных экспериментов. Выполнены попытки подобрать более точное значение параметров для лучшего воспроизведения клинических данных.

В главе 4 исследован общепринятый метод фазового картирования миокарда, для входных данных которого использовали результаты численных экспериментов, полученные в предыдущих главах. При помощи сигналов, сгенерированных при решении модельных задач, показано, что для некоторых из результатов метод может приводить к возникновению артефактов при визуализации волн электрического возбуждения. Предложен алгоритм модификации метода картирования, убирающий артефакты при визуализации и не нарушающий порядок предобработки регистрируемых сигналов.

В главе 5 предложен метод фазового картирования, в основе которого лежит свёрточная нейронная сеть. Большой набор данных, полученных при решении одномерных задач возбуждения миокарда, а именно: динамику внеклеточного потенциала и псевдофазовое преобразование значений трансмембранного потенциала – использовали для обучения нейронной сети. Полученные синтетические данные покрывали довольно большой диапазон сигналов, наблюдаемых в клинической практике. В том числе, результаты некоторых случаев моделирования были характерны для различных патологических случаев, хотя часть результатов вовсе не соответствовала физиологическому возбуждению миокарда. После обучения нейросеть успешно использовали для визуализации возбуждения миокарда желудочков сердца, рассчитанного по детальной персонализированной модели. Было показано, что при картировании отсутствуют некоторые типы артефактов, наблюдаемые при применении общепринятых методов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации достоверны и обоснованы. В работе применяются корректные численные методы, используется валидированный на большом ряде задач программный пакет Chaste. Для моделирования ЭКГ используются общепринятые подходы. Применяемая модель электрофизиологии кардиомиоцита (K. H. Ten Tusscher, A. V. Panfilov. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol, 2006) детально воспроизводит многие особенности электрического возбуждения миокарда. Она изучалась и успешно использовалась несколькими другими научными группами. Используются и другие, хорошо

зарекомендовавшие себя, алгоритмы, включая алгоритм задания ориентации мышечных волокон в стенке камер сердца. Методы обработки модельных сигналов основаны на математически строгой теории аналитических сигналов.

Основные результаты по теме диссертации изложены в 20 печатных изданиях опубликованных в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, из них 11 индексируются в Web of Science Core Collection, и 20 – в Scopus. Программная реализация некоторых описанных в диссертационной работе алгоритмов, применялась также в опубликованных исследованиях коллег автора работы, не относящихся напрямую к теме диссертации.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- разработке комплексной модели ЭКГ, включающей клеточную модель электрофизиологии, пациент-специфическую геометрию желудочков сердца и сопряжение с проводимостью по торсу и внутренним органам грудной клетки;
- представлении методов и алгоритмов изучения чувствительности модели к ряду параметров, в основном представляющих собой региональные проводимости;
- разработке модификации метода фазового картирования миокарда и нового метода аналогичного методам фазового картирования, основанного на работе нейронной сети и полученного с использованием математического моделирования электрофизиологической активности миокарда. Модифицированные методы устраняют ряд проблем картирования, таких как недостаток клинических данных и артефакты визуализации.

Исследование, выполненное Ушениным К.С., имеет прямое отношение к задачам медицины, показано применение разработанных моделей и методов к конкретным клиническим случаям. Таким образом, работа обладает практической значимостью.

Замечания по диссертационной работе

1. По мнению оппонента, называть случаи применения персонализированной модели ЭКГ к каждому из пациентов семейством моделей не в полной мере корректно. Хотя геометрия камер сердца и параметры региональной проводимости и отличаются от пациента к пациенту, а также варьируются начальные условия возбуждения, автор описывает, скорее, применение одной математической модели к набору различных клинических случаев – численных экспериментов. В связи с этим, у оппонента есть более конкретное замечание. Один из выводов второй главы заключается в том, что часть моделей, которые показали приемлемое согласование с клиническими данными, достаточно точны для дальнейшего применения. В тексте желательно было уточнить, что каждая из таких «моделей» подходит лишь для дальнейшего численного исследования электрофизиологии миокарда только для случая

конкретного пациента и начальной точки активации, которым соответствует эта модель. И даже с такими ограничениями круг задач, для исследования которых может применяться модель с такими конкретными параметрами, не кажется очевидным оппоненту и требует комментария. Одной из таких задач является приведенный в следующих главах анализ и обработка сигналов ЭКГ, но другие математические задачи, соответствующие возможным численным исследованиям, проводимым на данном пациенте, могут включать изменения некоторых параметров модели и начальных условий поставленных задач. Не получится ли тогда, что применяется другая «модель», корректность которой не гарантирована?

2. Для нескольких численных экспериментов с персонализированной моделью во второй главе моделирование показывает плохое согласование с клиническими данными. При этом хорошее совпадение с данными в большинстве рассматриваемых случаев объясняется выбранным подходом к моделированию. Более подробное обсуждение и «хороших», и «плохих» результатов отсутствует. Хотелось бы увидеть обсуждение такого рода, чтобы понять, с чем предположительно связано плохое воспроизведение «проблемных» случаев. Такое обсуждение тем более важно в связи с тем, что подбор параметров проводимости по каждому из них в отдельности не позволил достичь лучших результатов.
3. В работе представлены значения только малой части параметров комплексной модели. Главным образом, это проводимости, параметры неоднородности и анизотропии. Используемая клеточная модель (K. N. Ten Tusscher, A. V. Panfilov. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2006), играющая ключевую роль в воспроизведении полной моделью динамики трансмембранного потенциала, обладает своим большим набором параметров, значения которых, вообще говоря, тоже могут отличаться для разных пациентов. Оппонент согласен, что полный список параметров и уравнений клеточной модели был бы избыточен в рамках представленной работы, однако в её тексте всё же не достаёт некоторого обсуждения этой модели кардиомиоцита, включая краткий общий вид уравнений модели и перечисление хотя бы некоторых параметров.
4. В главе 3 в секции результатов утверждается, что изменение параметров влияет на трансмембранные потенциалы на поверхности миокарда аналогично влиянию на всем объеме миокарда. Необходима конкретизация, в чём именно заключается аналогичность. Численно результаты, видимо, должны отличаться за счет гетерогенности свойств миокарда.
5. В модификации метода фазового картирования, предложенного в главе 4, используются некоторые области минимума и максимума фазовых значений. Хотя предложен конкретный алгоритм выбора этих областей,

хотелось бы иметь некоторое пояснение их физического смысла, например, смысла индекса пересечения.

6. В обзоре литературы недостаёт работ по применению нейронных сетей к задачам похожим на рассмотренные в главе 5, если такие работы существуют. В отсутствие похожих примеров применения нейронной сети читатель может испытывать сложности с тем, чтобы оценить плюсы и минусы предложенного подхода.

Указанные вопросы и замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертационная работа Ушенина К.С. «Персонализированные модели электрофизиологии сердца человека и их приложения» является полноценным, самостоятельным, целостным и завершенным исследованием. Автореферат соответствует содержанию диссертации и достаточно полно описывает результаты и выводы работы. Тема, цели, задачи 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:

Сёмин Федор Александрович,

кандидат физико-математических наук по специальности 01.02.08 — Биомеханика,

старший научный сотрудник,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова", Научно-исследовательский институт механики, лаборатория №203 (лаборатория биомеханики)

119192, город Москва, Мичуринский проспект, д.1, лаб. №203

email: f.syomin@imec.msu.ru

телефон: +74959391252

Дата: « 06 » сентября 2023

_____ / Сёмин Ф.А.

Подпись:  *Сёмина Ф.А.*
Зав. катедры: *Сергунская Л.И.*
НИИ