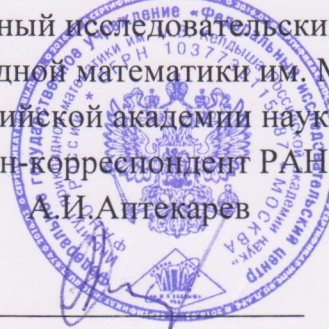


УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша
Российской академии наук»
член-корреспондент РАН
А.И. Аптекарев



« 7 » мая 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Лебедева Дмитрия Юрьевича «Исследование свойств мгновенного сердечного ритма на основе модели мультифрактальной динамики», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Актуальность работы

С одной стороны, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире занимает первое место. С другой стороны, анализ степени интереса людей к различным причинам смерти на примере данных поисковых запросов и упоминаний в СМИ, к сожалению, показывает существенную диспропорцию – по большей части люди ищут информацию об онкологических заболеваниях, которые фактически занимают второе место в списке причин смерти, и других специфических явлениях и событиях, которые не связаны с болезнями. Важно также, что смерть в результате заболеваний сердца в большинстве случаев возникает внезапно, и это явно указывает на необходимость разработки новых высокоточных и эффективных математических методов исследования сердечных ритмов на основе математического моделирования.

Многообразие неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на внезапную сердечную смерть, не позволяет современным принципам построения диагностических и прогностических систем в полной мере подойти к решению указанной проблемы, поскольку существующие математические модели и подходы недостаточно точно описывают генезис и динамику критических процессов. Диссертация Д.Ю. Лебедева посвящена развитию и анализу методов математического моделирования мгновенного сердечного ритма (МСР) на основе модели мультифрактальной динамики (МФД). В рассматриваемой работе основное внимание уделяется исследованию свойств динамики МСР на основе построенных математических моделей, которые дают возможность адекватно описывать

переходные и кризисные состояния сложных систем. В частности, одним из основных требований, предъявляемых к разрабатываемым в данной работе математическим моделям, является качественное и количественное описание наблюдаемого на практике эффекта скачков МСР, которые с математической точки зрения представляют собой катастрофы. Таким образом, актуальность рассматриваемой работы не вызывает сомнения.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы. Работа содержит 111 страниц основного текста, 55 рисунков, 11 таблиц, список литературы из 97 наименований.

Во введении дается общая характеристика работы, обосновывается актуальность темы, формулируются цель исследования и научные задачи, приводятся результаты и положения, выносимые на защиту, их новизна, обоснованность и достоверность, представлены сведения о публикациях, апробации и реализации основных результатов диссертации. Дана общая характеристика работы и проведен обзор литературы по теме исследования.

В первой главе приведены общие сведения о холтеровском мониторинге, фракталах, самоподобии вариаций МСР и способах расчета фрактальной размерности кривых и скаттерограмм МСР. Отражены вопросы предварительной обработки данных и приведены доводы в пользу использования модели МФД. Приведены конкретные алгоритмы расчетов фрактальной размерности кривой и скаттерограммы МСР. Описан метод нормировки результатов вычислений по эталонным кривым и множествам, направленный на получение более точного результирующего значения фрактальной размерности скаттерограммы.

В общем случае анализ кривой МСР можно проводить как на небольших участках, так и в целом, – на протяжении всего времени наблюдения. Анализ небольших участков (порядка 1-2 минут) проводится с помощью разработанных в данной работе математических моделей МСР, построенных на основе модели МФД.

Во второй главе сформулированы основы математических моделей МСР на базе модели МФД. На первом этапе моделирования произведен выбор переменных и параметров математической модели. Получены уравнения, описывающие кусочно-линейный тренд МСР, предложена классификация типов его динамики в зависимости от значения фрактальной размерности кривой сердечного ритма.

В третьей главе проведен анализ динамики МСР на основе построенных математических моделей по реальным данным нескольких десятков пациентов Тверского областного кардиологического диспансера. По данным холтеровского мониторинга и с помощью разработанного комплекса программ построены графики МСР, его кусочно-линейного тренда и отклонений от него для трех выбранных временных интервалов, а также найдены параметры построенной модели динамики мгновенного сердечного ритма на различных временных интервалах.

В четвертой главе сформулирована математическая модель, описывающая скачки МСР и на ее основе проведен анализ данных холтеровского мониторинга. На основе этой модели исследуются скачки МСР, по сути представляющие собой катастрофы, флагом которых служит значение фрактальной размерности МСР. Скачки МСР в предлагаемой модели имеют место, когда фрактальная размерность МСР достигает критической точки бифуркации.

Следующая часть работы посвящена анализу variability сердечного ритма на всем интервале наблюдения.

В пятой главе предложено анализировать variability сердечного ритма с помощью оценки показателей скаттерограмм МСР, сочетающих в себе количественный и качественный подходы. Количественный анализ включает в себя показатели фрактальной размерности по множеству точек двумерной скаттерограммы. Составлен и реализован новый алгоритм вычисления фрактальной размерности скаттерограмм. В его основе лежит использование нормировочной функции, построенной по данным измерений размерностей различных фрактальных решеток с известной переменной фрактальной размерностью в R^2 клеточным методом. Для визуализации различных форм нарушений ритма сердца предложен более информативный по сравнению с двумерными скаттерограммами метод визуализации массива суточных данных холтеровского мониторинга на основе цветных трехмерных скаттерограмм.

В заключении диссертации сформулированы основные результаты, полученные в работе:

1. На основании опытных данных построена функция времени МСР и показан ее фрактальный (самоподобный) характер с погрешностью не более 5%. Также показана фрактальность (самоподобие) скатерограммы МСР с очень высокой точностью (погрешность менее 0,01%).

2. Получены основные уравнения, определяющие динамику линейного тренда МСР в рамках построенных в данной работе математических моделей, и вычислены их параметры для интересующего ряда временных интервалов.

3. На основании анализа опытных данных обнаружены и исследованы особенности скачков МСР. Показано, что в рамках построенной математической модели эти скачки представляют собой катастрофы, флагом которых может служить значение фрактальной размерности МСР. Сформулирован критерий возникновения скачков.

4. Составлен и реализован алгоритм вычисления фрактальной размерности скаттерограмм МСР с использованием нормировки результатов вычислений по фрактальным решеткам в R^2 , который позволяет существенно увеличить точность измерения фрактальных размерностей скаттерограмм. Продемонстрирована эффективность визуализации различных форм нарушений сердечного ритма на основе использования цветных трехмерных скаттерограмм.

Научная значимость и новизна определяются как значимостью самой проблемы достоверного математического моделирования мгновенного сердечного ритма, так и использованием для решения этой проблемы в диссертации адекватного

математического аппарата, основанного на предлагаемых новых методах, предназначенных для решения уравнений, описывающих динамику мгновенного сердечного ритма с учетом специфики его свойств.

Практическая значимость

Полученные в работе новые результаты, закономерности и разработанные методы, а также вычислительные алгоритмы позволят улучшить качество диагностики и профилактики нарушений ритма сердца. Применение разработанной модели МФД для описания динамики МСР позволяет проводить ее мониторинг с целью прогнозирования бифуркационных явлений, для которых характерно наличие скачков средней скорости изменения МСР. Проведенное исследование показывает перспективность использования фрактальных свойств МСР, как маркера состояний сердечно-сосудистой системы. В частности, построенная модель МФД может быть положена в основу разработки критериев для своевременного имплантирования кардиовертера-дефибриллятора, систем экспресс-анализа нарушений сердечного ритма. Развиваемые в данной работе методы анализа скаттерограмм направлены на повышение точности классификации различных форм нарушений ритма сердца.

Предложения об использовании результатов

Основными потребителями результатов данного исследования могут стать государственные и частные больницы и центры, в которых осуществляется проведение профилактических кардиологических процедур и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Например, в существующих в России федеральных и областных клинических кардиологических центрах, при реализации мобильных устройств персонализированной медицины, а также в работе академических институтов и лабораторий, специализирующихся в области математической биомедицины, а также в учебных курсах университетов по медицинской и биофизической тематикам.

Достоверность результатов обеспечивается:

1. Использованием модели МФД, успешность применения которой для описания динамики МСР подтверждена соответствием рассчитанных параметров этой модели и клиническими данными о состоянии исследуемых пациентов.
2. Использованием реальных экспериментальных данных по МСР, полученных в результате холтеровского мониторинга пациентов Тверского областного кардиологического диспансера.
3. Применением разработанного программного комплекса с использованием надежных и апробированных средств разработки программ (Delphi, Maple и R) и успешно прошедшего функциональное тестирование по методике модульного тестирования и позволяющего изучать свойства системы в рамках модели МФД.

Апробация и реализация основных результатов работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на различных научных мероприятиях в 2014-2018 годах: на ежегодной межвузовской научной конференции студентов в Тверской государственной медицинской академии (Тверь, 2014 г), международной конференции «Современные проблемы прикладной математики и информатики» (Дубна, 2014 г), научном семинаре Лаборатории

информационных технологий Объединенного института ядерных исследований (Дубна, 2016 г), научном семинаре Института математических проблем биологии РАН (Пушино, 2018 г).

Исследования по теме диссертации получили финансовую поддержку фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе УМНИК по направлению «Информационные технологии»: «Разработка программного обеспечения для анализа МСР в рамках модели МФД».

Апробация результатов, полученных в диссертации по исследованию МСР, была произведена в Тверском областном кардиологическом диспансере.

Публикации автора

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 3 из них индексируются базой Scopus. На модули программного комплекса получены 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ в федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Перечисленные выше результаты свидетельствуют о несомненных достоинствах диссертационной работы.

Замечания по работе:

1. Поскольку диссертант исследует короткие интервалы от 1 до 2 минут с помощью модели МФД, а холтеровский мониторинг представляет собой исследование работы сердца в течение одних суток (1440 минут), то встает вопрос об оптимальном выборе интервалов измерений, несущих максимально значимую информацию о характере МСР. В диссертации не сформулированы четкие критерии этого выбора.

2. Желательна более детальная проработка методики прогнозирования аномальных скачков мгновенного сердечного ритма на основе предлагаемого подхода.

3. Недостаточно выражены преимущества использования предложенных в работе трехмерных скаттерограмм по сравнению со стандартными методами, применяемыми в настоящее время в медицинской практике.

Приведенные замечания не оказывают значительного влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работы Д.Ю. Лебедева и не снижают научной и практической значимости полученных автором результатов.

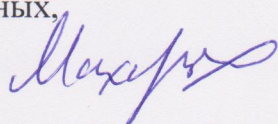
Диссертация и автореферат имеют четкую структуру, изложены грамотным языком, в стиле, принятом для научных трудов. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ». Автореферат правильно отражает основные положения, идеи и результаты диссертации. Результаты исследования достаточно полно представлены в рецензируемых научных изданиях. Полученные диссертантом в ходе научного исследования результаты соответствуют поставленным целям и задачам.

Заключение по диссертации в целом:

Диссертационная работа Д.Ю. Лебедева на тему «Исследование свойств мгновенного сердечного ритма на основе модели мультифрактальной динамики» выполнена на высоком научном уровне, содержит решение актуальных теоретических и практических проблем математического моделирования сердечной деятельности, представляет собой законченное самостоятельное исследование, по форме, содержанию, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям, а её автор Лебедев Дмитрий Юрьевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Отзыв составил

ученый секретарь ИМПБ РАН – Филиала ИПМ имени М.В.Келдыша РАН,
и.о. заведующего Лабораторией обработки данных,

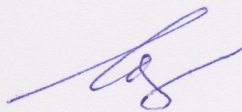
кандидат физико-математических наук, доцент  С.А.Махортых.

E-mail: makh@impb.ru, тел.: +7-4967-318503.

Отзыв обсужден, одобрен и утвержден на Научном семинаре «Математическая биология и биоинформатика» Института математических проблем биологии РАН – Филиала ФГУ «ФИЦ Институт прикладной математики имени М.В. Келдыша Российской академии наук», протокол от 14.02.2018г № 01/18.


Научный руководитель ИМПБ РАН – Филиала ИПМ им. М.В.Келдыша РАН,
руководитель Семинара «Математическая биология и биоинформатика»

д.ф.-м.н., профессор



В.Д. Лахно

Подпись В.Д. Лахно заверяю.

Старший инспектор отдела кадров 



Институт математических проблем биологии РАН –
Филиал ФГУ «ФИЦ Институт прикладной
математики имени М.В. Келдыша
Российской академии наук»
142290 г.Пушино Московской обл.,
ул. Проф. Виткевича, 1.
E-mail: com@impb.ru, тел.: +7-4967-318504