

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Мозохиной Анастасии Сергеевны
на тему: «Квазиодномерный подход к моделированию
течения лимфы по лимфатической системе человека»
по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ»

Актуальность диссертационной работы

Лимфатическая система (ЛС) человека является одной из важнейших физиологических систем. Её функционирование сопряжено с другими системами организма – прежде всего иммунной и сердечно-сосудистой. В отличие от данных двух систем, закономерности структурной организации и функционирования ЛС человека изучены весьма недостаточно. Это связано как с особенностями строения, так и сложностью эмпирических исследований транспортных процессов в ЛС. Отклонения в функционировании ЛС наблюдаются при многих социально значимых заболеваниях человека, включая инфекционные, аутоиммунные и онкологические. Лечение соответствующих патологий требует развития количественного механизменного понимания организации, регуляции и динамики процессов в ЛС и возможностей управления её функционированием, что возможно только с использованием математических моделей и методов. Таким образом, математическое моделирование течения лимфы в ЛС человека представляет собой фундаментальную и чрезвычайно актуальную задачу, которая исследуется в диссертационной работе.

Новизна диссертационной работы

В диссертации впервые разработано семейство математических моделей, описывающих функционирование как отдельных блоков ЛС человека, так и процессов лимфотока во всей системе. В соответствующих моделях рассмотрены отдельные лимфангионы, различные масштабы лимфатических сосудов, построен трехмерный граф ЛС, программно реализована и вычислительная модель течения лимфы в квазиодномерной постановке. Проведена калибровка модели, включающая параметризацию упругих свойств сосудов, активных сокращений лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Детально изучены различные режимы функционирования ЛС и выделены критически значимые процессы – активные мышечные сокращения стенок лимфатических сосудов, функционирование клапанов. Таким образом, впервые созданы математической аппарат и вычислительные средства моделирования транспортной функции ЛС, которые адекватны сложности реальной системы. Разработка квазиодномерной модели течения лимфы с последующим проведением широкой серии вычислительных экспериментов, позволили достигнуть нового уровня понимания механизмов функционирования ключевых компонент ЛС (активный насос, клапаны) и сформировали мощный аналитический инструмент для дальнейших исследований в области математической физиологии лимфатической системы человека. Разработанная модель лимфодинамики может быть использована в задачах фармакокинетики, а полученные аналитические результаты представляют самостоятельный теоретический интерес. С учетом существенных пробелов современного понимания и сложности проведения эмпирических исследования ЛС, значение диссертационной работы трудно переоценить.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Работа основывается на чрезвычайно глубоком и содержательном анализе существующих биофизических и физиологических представлений о транспортных процессах в лимфатической системе человека. Математические модели квазиодномерной лимфодинамики сформулированы на основе блочного подхода, с использованием методологии, успешно отработанной ранее на моделировании гемодинамики. Достоверность результатов моделирования в диссертации обеспечена использованием надежных численных методов. Разработанные численные параметризации и схемы протестированы на примерах, в которых известно аналитическое решение. Систематически исследованы варианты поведения решений модели и её блоков, в различных физиологически содержательных постановках. Обоснованность выводов диссертации обеспечена соответствием между результатами вычислительных экспериментов с имеющимися физиологическими представлениями и работами других исследователей по моделированию компонент ЛС. Результаты диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых профильных российских международных журналах. Следует отметить многократную апробацию результатов диссертации - они докладывались на международных и российских конференциях и научных семинарах.

Основное содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и двух приложений.

Во введении работы приводится содержательный обзор выполненных в мире исследований в области математического моделирования транспортных процессов в лимфатической системе. Определены фундаментальные задачи в проблеме лимфодинамики, требующие проведения дальнейших исследований. Сформулированы цели и задачи представленного диссертационного исследования.

В первой главе систематизированы существующие сведения о строении и функционировании лимфатической системы, прежде всего – её структурной организации и балансных характеристиках течения лимфы. На основе представленных данных проводится построение пространственно распределённого графа ЛС человека. Разработка подобного графа, отражающего реальную анатомическую сложность ЛС, является одним из важнейших результатов главы.

Вторая глава посвящена разработке моделей течения лимфы в рамках квазиодномерного подхода. Реализуется блочный принцип построения моделей компонент ЛС и их сборки в глобальную модель течения лимфы в ЛС. Реализован оригинальный подход к параметризации в моделях процессов функционирования клапанов, активных сокращений сосудов и лимфатических узлов. Описывается численная реализация модели с использованием ранее разработанных разностных схем для решения уравнений гемодинамики и их адаптация для модели лимфодинамики в различных типах лимфатических сосудов. Проведено аналитическое и численное исследование квазиодномерной модели насоса, образуемого собственными сокращениями лимфатического сосуда с клапанами в нем. Впервые получены оценки производительности такого типа насоса.

Третья глава диссертации посвящена проведению численных экспериментов с квазиодномерной моделью глобальной лимфодинамики реализованной на графе ЛС человека. Сформулированы физиологически содержательные постановки экспериментов, в их числе – течение лимфы в ЛС человека в горизонтальном и вертикальном положениях. Исследовано количественно влияние перепада давления, характеристик активных сокращений сосудов, эластических свойств сосудов и клапанов на течение лимфы в отдельных категориях сосудов и во всей ЛС. Впервые проведены расчеты течения лимфы в графе подобной сложности и определены параметры мышечного насоса, при которых реализуется течение лимфы, воспроизводящее наблюдаемые балансные характеристики.

В заключении сформулированы основные результаты работы и кратко обозначены направления дальнейших исследований и применений модели.

Полный объем диссертации составляет 140 страниц текста с 25 рисунками и 22 таблицами. Список литературы содержит 98 наименований. Приводятся дополнительные материалы по программной реализации модели в системе CVSS.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

В целом, диссертационная работа написана ясно и хорошо структурирована. Принципиальных замечаний по работе нет. Некоторые вопросы по тексту сформулированы ниже.

1. Является ли ссылка [14] на стр. 5 корректной?
2. Стр. 6: «капилляры» - имеются в виду «посткапиллярные вены» (более точное название)?
3. Стр. 9.: «результаты работы примиряют...» - неудачное словосочетание.
4. Стр. 10: «когда как» -> «тогда как».
5. Стр. 10: «даваемое моделью ...» - неудачное словосочетание.
6. Глава 1: Было бы информативно привести топологические характеристики построенного графа ЛС.
7. Глава 2: Было бы информативно привести характерные для ЛС числа Рейнольдса, описать переход от неориентированного графа ЛС к ориентированному, с учетом наличия анастомозов.
8. Стр. 77: «... с большей долей вероятности...», не вполне ясно, о какой «вероятности» идет речь.
9. Раздел 2.4.5-2.4.6. Указана характерная длина сосуда – 1 см. Однако на графиках Рис. 16 отображается длина – 100 см.

10. Глава 3: при задании моделей лимфодинамики для 4-г групп сосудов приводится одно и тоже число ребер (543) с сопровождающим текстом «...где $n=...$ ». Однако в системах (3.2) и (3.3) нет переменных с индексом “n”.
11. Стр. 93: фраза «...заданы постоянные скорость и давление в нулевой момент времени». Могут ли они быть непостоянными в один момент времени?
12. Стр. 101: строка 9 сверху, не вполне ясно как равенство $v_{\{max, i\}}=v_{\{min, i\}}$ соответствует сценарию с клапаном.
13. Литература, ссылка 28 – опечатка.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. В целом, автор продемонстрировала глубокое знание физиологии лимфатической системы человека, что позволило её создать первую в мире по сложности детализации графовую модель ЛС. Уверенное владение автором методами прикладной математики, подтверждается результатами аналитического исследования свойств модели мышечного насоса лимфатических сосудов. Проведение вычислительных экспериментов выполнено на уровне строгих стандартов классической области – численного моделирования гемодинамики.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Мозохина А.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,

ведущий научный сотрудник ФГБУН

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука

Российской академии наук (ИВМ РАН)

Геннадий Алексеевич Бочаров



«13» октября 2020

Контактные данные:

Телефон+7 (495)9848120+3766, +7-905-5544383

E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru, gbocharov@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 05.13.16 - Применение вычислительной техники, математического моделирования и математических методов в научных исследованиях (по отраслям наук)

Адрес места работы:

119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН

Телефон: +7 (495)9848120+3766

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru

Подпись сотрудника ИВМ РАН д.ф-м.н. Бочарова Г.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИВМ РАН,

профессор, доктор физико-математических наук

В.П. Шутяев



13 октября 2020 г.