

ВІДГУК

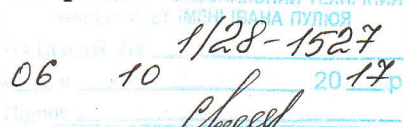
офіційного опонента на дисертаційну роботу Майхрук Зоряни Василівни «Моделі та методи нелінійного аналізу електричної активності системи Ходжкіна-Хакслі», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи

1. Актуальність теми дисертації. Сьогоднішній день медичної науки та практики невід'ємно пов'язаний з такими напрямками, як медична інформатика та доказова медицина. Вони передбачають широке впровадження інформаційних технологій з метою вибору оптимальних варіантів медичної діяльності. Необхідно також вказати на розроблену в Україні програму реформування медичної галузі. Її завданнями є зміцнення здоров'я населення, збереження працездатності, поліпшення демографічної ситуації в державі та підвищення ефективності медико-санітарної допомоги. Саме такі завдання вимагають появи нових алгоритмів та методів проведення доклінічних досліджень щодо вивчення механізмів дії лікарських засобів на клітинно-молекулярному рівні, що характеризуються різними типами збудливості мембранних клітин, які в дисертації Майхрук З.В. називаються електрофізіологічними дослідженнями. До таких методів належать математичні методи системного аналізу і теорії оптимальних рішень, на розвиток та впровадження яких до моделей електрофізіології спрямована дисертаційна робота З.В.Майхрук.

2. Структура та зміст дисертації.

Робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків, що викладено на 148 сторінках основного тексту.

У першому розділі представлено проблему дослідження нелінійної динаміки медико-біологічних процесів. Вивчено інструменти нелінійного аналізу на основі ряду чисельних характеристик, що застосовуються в



кількісному аналізі. Представлено моделі електрофізіології для основних груп клітин з використанням підходу Ходжкіна-Хакслі та Фітцхью-Нагумо.

В другому розділі представлено базову електрофізіологічну систему Ходжкіна-Хакслі.

Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі А. Ходжкіна та А. Хакслі. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність C_m . Іонні канали представлені електричною провідністю g_i , де i – специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представлені джерелом струму I_{app} .

Чисельне визначення експонент Ляпунова системи диференціальних рівнянь в даній роботі ґрунтується на методиці, запропонованій в роботах J. Argyris, G. Faust, M. Naase. При цьому експоненти Ляпунова визначаються переходом вздовж головної осі з центру нескінченно малої сфери. Центр сфери отримується на основі нелінійних диференціальних рівнянь при певних початкових умовах. Траєкторії точок на поверхні сфери визначаються на основі лінеаризованих диференціальних рівнянь в точках нескінченно мало віддалених від центра сфери. Головна вісь визначається лінеаризованими рівняннями і набором ортонормованих векторів, прикріплених до центру сфери. Для побудови ортонормованого базису використовується метод Грама-Шмідта.

Розглядається задача оптимального керування біфуркацією в системі Ходжкіна-Хакслі.

Сформульовано принцип максимуму для системи Ходжкіна-Хакслі. Отримано необхідні умови оптимальності.

Побудоване керування в результаті інтегрування системи (11), яке є зовнішнім прикладеним електричним струмом, може бути практично реалізованим. Розглядаючи різні групи клітин, таке стабілізаційне керування біфуркацією в системі Ходжкіна-Хакслі може мати важливе клінічне застосування.

У третьому розділі запропоновано мультиваріативний метод якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі.

Метод полягає у генеруванні випадковим чином початкових значень та значень швидкісних параметрів, які б належали практично обґрунтованій області. Для кожного з наборів таких параметрів здійснюється інтегрування системи з отриманням відповідних траєкторій. До отриманих результатів далі застосовується алгоритм технології data mining (індукції дерева рішень, метод послідовного покриття та ін.) з метою отримання певних структур знань для прийняття рішень.

У четвертому розділі розроблено програмне середовище дослідження електрофізіологічних процесів на основі моделі Ходжкіна-Хакслі у вигляді бібліотеки Java-класів. В перспективі таке програмне середовище повинне бути орієнтоване на побудову і дослідження електрофізіологічних моделей в усіх аспектах фізичного впливу на біологічну тканину.

3. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій.
Підтверджується тим, що теоретичні та методичні засади досліджень, запропоновані автором, опираються на розвиток та вдосконалення теорії математичного моделювання електрофізіологічних процесів збудливості клітин шляхом розробки нових алгоритмів дослідження стійкості, керування нелінійною динамікою, а також мультиваріативних методів якісного аналізу систем Ходжкіна-Хакслі. Моделювання здійснюється в класах нелінійних диференціальних рівнянь типу Ходжкіна-Хакслі. При вивченні задач керування біфуркаціями за допомогою прикладеного струму використано принцип максимуму Понтрягіна та прямий чисельний метод. Класифікацію типів збудливості клітин здійснено спеціально розробленим методом, що включає імітаційне моделювання та алгоритми data mining (індукція дерева рішень та метод послідовного покриття). Методи розробки програмного забезпечення базуються на використанні мови UML та об'єктно-орієнтованої мови програмування Java.

4. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій.

Достовірність результатів дисертаційної роботи Майхрук З.В. підтверджується тим, що при виконанні досліджень застосовано сучасні математичні методи, а саме: розвинуто та ефективно використано достатньо добре апробовані методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем створення і дослідження нових обчислювальних методів і алгоритмів, що враховують особливості електрофізіологічних процесів збудливості клітин, забезпечивши створення ефективних програмних засобів комп'ютерної реалізації систем типу Ходжкіна-Хакслі. В дослідженні використано методи якісного аналізу динамічних систем для вивчення електричної активності клітини.

5. Новизна отриманих результатів. У роботі Майхрук З.В. отримала подальший розвиток теорія математичного моделювання електрофізіологічної активності клітин за рахунок розробки для системи Ходжкіна-Хакслі методів дослідження стійкості, оптимізації, керування та нелінійного аналізу. Вперше було розроблено математичні методи системного аналізу та прийняття рішень на основі системи Ходжкіна-Хакслі для якісного аналізу електричної активності нервових клітин.

Розроблено математичні методи керування біфуркацією у системі Ходжкіна-Хакслі, що виникає при зміні прикладеного струму, які забезпечують створення ефективних програмних засобів комп'ютерної реалізації.

Запропоновано підхід дослідження системи Ходжкіна-Хакслі у різних режимах їх функціонування на основі мультіваріативного методу, що включає алгоритм послідовного покриття або ж алгоритм індукції дерева рішень та забезпечує біологічну інтерпретацію результатів моделювання.

6. Зауваження по дисертації.

По роботі можна висловити такі зауваження.

1. Коректне використання моделей динаміки Ходжкіна-Хакслі вимагає відповіді на питання про існування розв'язків рівнянь. Для нелінійних систем це дійсно проблема. Тому варто було б обґрунтувати питання існування розв'язків системи.

2. Сумнів викликає питання кількості навчальних наборів у мультіваріативному методі якісного аналізу, які використовуються далі для індукції дерева рішень. Напевне, тоді варто вирішити задачу стійкості такого дерева рішень – тобто при якому об'ємі множини навчальних наборів далі не відбувається якісних змін в дереві рішень. Але про це в роботі не йдеться.

3. Дисертація належним чином оформлена. Вона супроводжується списком умовних позначень, використаних в роботі та додатками, в яких наведено доведення деяких проміжних результатів, акти впровадження та результати роботи комп'ютерних програм. Можливо, варто було б винести у додатки підрозділи, що стосуються технічної реалізації розробленого програмного середовища. Дисертація містить чимало рисунків із результатами роботи комп'ютерних програм – це впливає також на її обсяг.

Дані зауваження не мають істотного впливу на загальне позитивне оцінювання роботи.

7. **Оформлення дисертації** відповідає вимогам ДСТУ 3008-95 «Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення» та вимогам МОН України, що подані в Бюлетені ВАК.

8. **Шляхи використання наукових і практичних результатів роботи і ступінь їх реалізації.**

Розгляд матеріалів про впровадження результатів дисертаційної роботи показує, що розроблена дисертантом програмна продукція та проведені розрахунки впроваджено у наукову роботу та навчальний процес Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету та Луцького національного технічного університету.

9. Повнота викладу результатів досліджень в наукових виданнях.

Основні результати досліджень, що розв'язують проблематику дисертації, в достатній мірі опубліковані у наукових фахових виданнях. За темою дисертації опубліковано 22 наукові роботи, 8 наукових статей у фахових виданнях з технічних наук, з них 4 у виданнях, які індексуються у міжнародних наукометричних базах (2 статті у Web of Science, 2 – у Index Copernicus), 12 тез міжнародних та всеукраїнських конференцій, 1 статтю опубліковано без співавторів.

10. Ідентичність змісту автореферату основним положенням дисертації.

Автореферат повною мірою відображає основні положення, результати та висновки дисертаційної роботи, ступінь новизни та практичне значення результатів досліджень, їх сутність та особистий внесок здобувача. Зміст автореферату повністю відповідає розділам дисертації та її основним положенням, вступна частина і висновки дисертаційної роботи та автореферату є ідентичними.

11. Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України.

Не зважаючи на зауваження, можна відзначити, що дисертаційна робота Майхрук Зоряни Василівни є завершеною науковою роботою. Результати роботи є новими, вони доповідались на міжнародних і вітчизняних конференціях. Результати досліджень достатньо повно опубліковані у працях дисертанта. Автореферат адекватно відображає зміст роботи.

Судячи зі змісту дисертації, Майхрук З.В. виявила себе, як ерудований висококваліфікований спеціаліст в галузі математичного моделювання та обчислювальних методів, що впевнено володіє методами математичного моделювання електричної активності клітини на основі системи збудливості нейрона Ходжкіна-Хакслі та сучасними методами розробки програмного забезпечення з подальшою їх комп'ютерною реалізацією.

За актуальністю, рівнем та обсягом досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота «Моделі та методи нелінійного аналізу електричної активності системи Ходжкіна-Хакслі» відповідає вимогам з п.п. 10, 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою КМ України №567 від 24 липня 2013 р., які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор Майхрук Зоряна Василівна заслуговує присвоєння їй наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи (технічні науки).

Офіційний опонент,

доктор технічних наук, професор,


завідувач кафедри

економіко-математичного моделювання

та інформаційних технологій


Національного університету

«Острозька академія», м. Острог

 А. П. Власюк

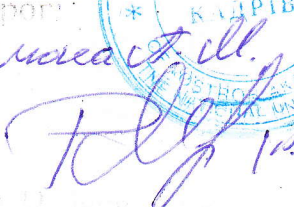
Підпис проф. Власюка А.П. засвідчую

Перший проректор з навчально-наукової роботи

 П. М. Кралюк



ПІДПИСИ: Кралюк П. М., Власюк А. П.
ПІДТВЕРДЖУЮ
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
КАДРІВ НАУ «ОА»

 П. М. Кралюк

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Майхрук Зоряни Василівни «Моделі та методи нелінійного аналізу електричної активності системи Ходжкіна-Хакслі», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи

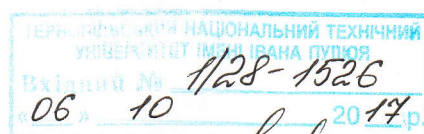
Актуальність теми дисертації. По сьогоднішній день більшість наукових досліджень в галузі медицини зводиться до обґрунтування ефективності певних лікарських засобів або методик лікування за допомогою різного роду методів статистичного аналізу фізіологічних показників. І в той же час майже невідомо спроб до побудови математичних моделей захворювання як динамічної складної системи. Без цього неможливий подальший розвиток таких наукових напрямків, як біоінформатика, медична інформатика та доказова медицина. Саме у підході до фізіологічного процесу на клітинному рівні з точки зору динамічних систем та системного аналізу і у розробці відповідного програмного забезпечення я бачу актуальність даної роботи.

В цілому оцінюючи дисертаційну роботу можна ствердити, що напрямок розробки математичних методів системного аналізу процесів електричної активності клітини, що лежать в основі перенесення іонів через клітинну мембрану а також його програмна реалізація, є новим.

У першому розділі представлено проблему дослідження нелінійної динаміки медико-біологічних процесів. Вивчено інструменти нелінійного аналізу на основі ряду чисельних характеристик, що застосовуються в кількісному аналізі.

Представлено моделі електрофізіології для основних груп клітин з використанням підходу Ходжкіна-Хакслі та Фітцхью-Нагумо.

Проведений огляд літературних джерел свідчить, що незважаючи на ґрунтовно розроблені математичні моделі і проведений на їх основі кількісний



аналіз, потребують розробки методи якісного аналізу електрофізіологічних моделей – зокрема задачі оптимізації, оптимального керування та класифікації.

В другому розділі представлено базову електрофізіологічну систему Ходжкіна-Хакслі.

Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі А. Ходжкіна та А. Хакслі. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент.

Чисельне визначення експонент Ляпунова системи диференціальних рівнянь в даній роботі ґрунтується на методиці, запропонованій в роботах J. Argyris, G. Faust, M. Naase. При цьому експоненти Ляпунова визначаються переходом вздовж головної осі з центру нескінченномалої сфери. Центр сфери отримується на основі нелінійних диференціальних рівнянь при певних початкових умовах.

Існування в системі Ходжкіна-Хакслі складної (навіть при певних наборах параметрів хаотичної) поведінки вказує на необхідність розгляду керування в моделі – в першу чергу за рахунок зовнішнього прикладеного струму.

Тому розглядається задача оптимального керування біфуркацією в системі Ходжкіна-Хакслі.

Сформульовано принцип максимуму для системи Ходжкіна-Хакслі. Отримано необхідні умови оптимальності.

У третьому розділі запропоновано мультиваріативний метод якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі.

Метод полягає у генеруванні випадковим чином початкових значень та значень швидкісних параметрів, які б належали практично обґрунтованій області. Для кожного з наборів таких параметрів здійснюється інтегрування системи з отриманням відповідних траєкторій. До отриманих результатів далі застосовується алгоритм технології data mining (індукції дерева рішень, метод

послідовного покриття та ін.) з метою отримання певних структур знань для прийняття рішень.

У цілому метод поєднує у собі підхід Монте-Карло для формування навчальних наборів та класифікаційні алгоритми data mining: метод послідовного покриття з генерацією класифікаційних правил та метод індукції дерева рішень.

У четвертому розділі розроблено програмне середовище дослідження електрофізіологічних процесів на основі моделі Ходжкіна-Хакслі у вигляді бібліотеки Java-класів. В перспективі таке програмне середовище повинне бути орієнтоване на побудову і дослідження електрофізіологічних моделей в усіх аспектах фізичного впливу на біологічну тканину. Здійснено апробацію побудованої математичної моделі шляхом порівняння чисельних розрахунків та експериментально отриманих даних.

Дисертація Майхрук З.В. є завершеною науковою працею, де знайшли своє вирішення усі поставлені завдання.

Кваліфікаційна робота належним чином оформлена.

Разом з тим до дисертації є наступні **зауваження та побажання**:

1. Практична більшість математичних результатів носить достатній характер.

2. Залишається нез'ясованою практична реалізованість керування, що шукається як розв'язок необхідних умов оптимальності.

3. ПСЕФД реалізовано за допомогою Java апплетів. Але на даний час виробники браузерів відмовляються від підтримки Java середовища в браузерах. Тому доцільно б було реалізацію з Java апплетів розповсюдити в майбутньому і на іншу технологію.

4. У четвертому розділі дисертації досить детально описується програмна реалізація з наведенням великої кількості програмних лістингів, але не вистачає високорівневої блок схеми, яка б давала більш наглядне відображення алгоритму роботи програми.

Висловлені зауваження не принижують теоретичної та практичної цінності роботи. Дисертація виконана на високому професійному рівні. А за темою та змістом відповідає паспорту спеціальності 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи (технічні науки).

Основні результати дисертації повною мірою опубліковано у статтях в наукових фахових виданнях. Зміст автореферату ідентичний до основних положень дисертації та віддзеркалює послідовність досліджень, виконаних дисертантом.

Висновок. За обсягом проведених досліджень, їх актуальністю, науковою новизною, значимістю і глибиною трактування отриманих наукових результатів дисертаційна робота «Моделі та методи нелінійного аналізу електричної активності системи Ходжкіна-Хакслі» відповідає вимогам з п.п. 10, 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою КМ України №567 від 24 липня 2013 р., які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор Майхрук Зоряна Василівна заслуговує присвоєння їй наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи.

Офіційний опонент:

Інститут кібернетики ім. В. М. Глушкова
НАН України, м. Київ
молодший науковий співробітник
відділу оптимізації керованих процесів
кандидат технічних наук



Н. І. Гальчина

Підпис	<i>Гальчиной Н.І.</i>
З А С В І Д Ч У Ю	
Зав. канц.	<i>[Signature]</i>
ІК НАН України	<i>4.10.17</i>