

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Кузнецова Максима Борисовича
на тему: «Математическое моделирование роста опухоли
под влиянием антиангиогенной терапии и радиотерапии»
по специальности 03.01.09 – «Математическая биология,
биоинформатика»

Актуальность диссертационной работы

Исследование патогенетических механизмов онкологических заболеваний представляет собой фундаментальную научную и медицинскую задачу. Развитие опухолей является следствием взаимодействия многочисленных физических, биохимических и физиологических процессов, регулируемых на клеточном, тканевом и системном уровнях. Поскольку динамика роста популяций опухолевых клеток в организме человека является многофакторным, пространственно-распределенным и нелинейным процессом, для познания причинно-следственных закономерностей и режимов роста опухолей необходимо применение методов математического и компьютерного моделирования в качестве аналитического инструмента. Построение физиологически содержательных математических моделей открывает новые возможности для оптимизации существующих вариантов многокомпонентной терапии и разработки новых схем лечения на основе персонализированного подхода. Таким образом, математическое моделирование роста опухолей в организме человека и животных представляет собой фундаментальную и чрезвычайно актуальную задачу, которая исследуется в диссертационной работе.

Новизна диссертационной работы

В диссертации впервые разработано семейство математических моделей, описывающих пространственно-временную динамику популяций опухолевых клеток солидной опухоли, ключевых факторов клеточного метаболизма (кислород и глюкоза) и микроциркуляторного русла в ткани. Модели сформулированы в виде систем дифференциальных уравнений типа реакции-диффузии-конвекции (РДК) в одномерной пространственной постановке, описывающих изменение плотности здоровых клеток и трех субпопуляций опухолевых клеток – делящихся, покоящихся и погибших. Рассматриваются феноменологические характеристики плотности нормальной и аномальной частей микроциркуляторной сети, различающихся проницаемостью сосудов. Их пространственно-временная динамика также описывается уравнениями РДК. Особого внимания заслуживают сформулированные реакционно-диффузионные уравнения изменения полей концентрации глюкозы и кислорода. Различия в кинетике процесса переноса глюкозы через стенку двух типов капилляров учитываются с помощью уравнения Ренкина. Предложена оригинальная параметризация интенсивности поступления кислорода через капиллярные стенки. С помощью реакционно-диффузионных уравнений моделируется динамика фактора роста эндотелия сосудов, секретируемого покоящимися клетками, и антиангиогенного препарата. В предложенной формулировке, модели впервые позволяют изучать два типа распространения опухоли в организме – диффузный и компактный, а также их суперпозицию и отклик системы на различные варианты терапии. Совершенно уникальным результатом работы является оценивание базовых кинетических параметров всего спектра процессов, рассматриваемых в моделях. Проведена калибровка модели, и определены условия возникновения различных режимов динамики роста опухолей и критически значимые процессы. Для упрощенной модели получены аналитические оценки скорости роста диффузных и компактных

опухолей и установлена различная чувствительность их скорости роста к действию антиангиогенной терапии. Проведение численных экспериментов с моделями позволило объяснить наблюдаемые в клинической практике эффекты кратковременного повышения уровня кислорода во внутренней области опухоли после начала антиангиогенной терапии. Разработка и калибровка построенного семейства моделей с последующим проведением широкой серии вычислительных экспериментов сформировали мощный аналитический инструмент для исследований в области математической биологии онкологических заболеваний и режимов эффективного лечебного воздействия на основе комбинированной терапии, включающей антиангиогенные препараты и фракционированную радиотерапию. Так, в диссертации определены условия, при которых комбинированная терапия может приводить к усилению или, наоборот, снижению терапевтического эффекта. Полученные аналитические результаты представляют самостоятельный теоретический интерес. С учетом существенных пробелов современного понимания и сложности проведения эмпирических исследований роста опухолей в организме человека, 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 процессах, влияющих на рост популяций опухолевых клеток в тканях. Математические модели пространственно-временной динамики опухолей сформулированы на основе балансного подхода, с использованием методологии использования систем уравнений в частных производных с одной пространственной переменной, описывающих процессы реакций-диффузии-конвекции, верифицированной ранее. Выполнена калибровка

моделей по экспериментальным и клиническим данным. Достоверность результатов моделирования в диссертации обеспечена использованием надежных численных методов. Разработанные численные параметризации и схемы протестированы и сопоставлены с результатами аналитического исследования с известным поведением решения. Систематически изучены варианты поведения решений моделей в различных физиологически содержательных постановках для сравнения с результатами экспериментов. Обоснованность выводов диссертации обеспечена соответствием между результатами вычислительных экспериментов с имеющимися физиологическими представлениями и работами других исследователей по моделированию роста опухолей при различных условиях. Результаты диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых профильных российских и 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, четырех глав и заключения.

Во введении работы обоснованы актуальность работы, сформулированы цели исследования, обозначены новизна, научная и практическая значимость работы, её презентация на конференциях и личный вклад автора.

В первой главе приводится весьма содержательный обзор выполненных в мире исследований в области математического моделирования опухолевого роста. Определены фундаментальные задачи, связанные с влиянием ангиогенеза и антиангиогенной терапии на динамику клеток опухолей и факторов метаболизма клеток тканей, требующие проведения дальнейших исследований. Сформулированы цели и задачи представленного диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена аналитическому исследованию поведения решения модели солидной опухоли. Сформулированы уравнения модели процессов реакции-диффузии-конвекции в одномерной пространственной постановке для описания динамики клеток опухоли, некротических клеток, глюкозы и плотности капилляров. Получена оценка скорости перемещения волнового фронта, соответствующего росту солидной опухоли с ненулевой подвижностью клеток. Проведена численная верификация результатов анализа при различных значениях параметра ангиогенеза. Исследовано влияние конвективной и диффузионной составляющих роста опухоли на эффект антиангиогенной терапии. Впервые предсказан максимальный эффект снижения скорости роста высокоинвазивных опухолей со смешанным типом роста.

Третья глава диссертации посвящена построению весьма сложной модели развития опухоли с учетом антиангиогенной терапии. Выполнен очень тщательный биофизический анализ процессов динамики опухолевых и нормальных клеток в ткани, с учетом свойств сосудов микроциркуляторной сети, баланса глюкозы и кислорода в ткани, регуляции интенсивности ангиогенеза. Проведена оценка параметров уравнений модели, что является очень существенным результатом исследования. Изложены методы численной реализации достаточно сложной системы уравнений модели и соответствующей начально-краевой задачи. Сформулированы физиологически содержательные постановки экспериментов по моделированию антиангиогенной терапии. По данным вычислительных экспериментов детально изучены особенности динамики уровня кислорода в различных областях опухоли и предложен новый механизм, объясняющий наблюдаемое в практике временное снижения внутриопухолевой гипоксии после начала антиангиогенной терапии.

Четвертая глава с приложением модели опухолевого роста для исследования параметров, определяющих эффективность моно- и комбинированной терапии на основе антиангиогенного препарата и

фракционированной радиотерапии. Проведено расширение модели динамики опухоли в ткани путем параметризации воздействий на основе антиангиогенной и радиотерапии. Для описания доли гибнущих субпопуляций клеток в зависимости от облучающей дозы используется общепринятая в онкологии линейно-квадратичная алгебраическая модель. Проведен тщательный анализ значений параметров, Путем выполнения серии вычислительных экспериментов выявлен контрольный параметр, определяющий эффект комбинированной терапии – радиочувствительность клеток опухоли. Предсказано, что снижение радиочувствительности опухоли негативно влияет на эффект радиотерапии в сочетании с антиангиогенной воздействием.

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

Полный объем диссертации составляет 156 страниц текста с 23 рисунками и 3 таблицами. Список литературы содержит 300 наименований.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

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

1. Не вполне понятно, почему в обзоре литературы не упоминаются работы отечественных исследователей в области математической онкологии.
2. В диссертации используются не вполне общепринятые термины «симуляция» и «фитирование».
3. Стр. 28: решение уравнения Гомперца (13) должно зависеть от B_0 . В показателе экспоненты стоит просто B .

4. Специфическим выражениям типа «...оптимальная по сложности...», «...количественное согласие модельных прогнозов с экспериментами может быть лишь удовлетворительным...», «фаз ткани» следовало бы дать информативные пояснения.
5. Уравнение динамики глюкозы в системе (2.1) содержит слагаемое, описывающее расход на потребление. При этом, интенсивность потребления не зависит мультипликативно от уровня глюкозы. Не может ли это приводить к отрицательным концентрациям глюкозы в расчетах?
6. В таблицах оценок параметров было бы естественно придерживаться одной системы физических величин.
7. Стр. 53: «...в целях оптимизации...» - не вполне понятно, что имеется в виду.
8. Стр. 61: «...Это не коррелирует с отношением между скоростями роста опухолей...» - что понимается по корреляцией?
Там же – «...повышение дискретизации...» - не вполне удачное словосочетание.
9. Стр. 65: «...Численное моделирование системы (2.9) с начальными условиями (2.3)...». Нет ли опечатки в ссылке на интегрируемую систему (например - на (2.1))?
10. При описании фармакокинетики бевацизумаба используется однокамерная модель с всасыванием. Известна ли фармакокинетика данного препарата?
11. На рисунках, начиная с 3.2, рядом с переменными приводятся обозначения x_2 , x_{50} и т.д. Нет пояснения по их смыслу.
12. Литература, ссылка 49 – пропущена библиографическая информация.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. В целом, автор продемонстрировал глубокое знание биофизических процессов, определяющих клеточный гомеостаз в тканях человека в норме и при злокачественных патологиях, что позволило разработать и калибровать уникальное семейство математических моделей роста опухолей на основе систем с распределёнными параметрами. Уверенное владение автором методами математического моделирования подтверждается результатами аналитического исследования свойств репрезентативной модели. Проведение вычислительных экспериментов выполнено на уровне строгих стандартов классической области – численного моделирования в биологии и физиологии.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика» (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. Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Кузнецов Максим Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

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

02 марта 2021

Контактные данные

Телефон +7(495) [redacted], + [redacted]

E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru, g [redacted] l.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



02 марта 2021 г.