

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Доля Александра Викторовича

«Биомеханика артерий шеи и головы», представленную на соискание учёной степени доктора физико-математических наук

по специальности 1.1.10 – Биомеханика и биоинженерия

Цель диссертационной работы Доля А.В. состоит в разработке биомеханических основ для создания системы поддержки принятия врачебных решений при патологиях артерий шеи и головы.

Соискатель поставил следующие задачи:

1. Разработать методику численного моделирования артерий шеи и головы с использованием персонифицированного подхода.
2. На основе анализа литературных данных и с помощью натурных экспериментов определить механические характеристики исследуемых объектов и физиологические граничные условия для постановки задачи биомеханики о движении крови в системе артерий шеи и головы.
3. Провести ряд численных экспериментов и показать наличие связи между различными типами сочетанных патологий Виллизиева круга и атеросклеротического поражения сонных артерий с процессом формирования аневризм артерий головного мозга и увеличением риска отрыва атеросклеротических бляшек.
4. Разработать методологию и дерево решений для выбора тактики лечения при сочетанной патологии артерий шеи и головы с учётом пациент-ориентированного подхода.
5. Разработать и апробировать на конкретном клиническом случае систему поддержки принятия врачебных решений для планирования тактики лечения при сочетанных патологиях артерий шеи и головы.

В ходе исследования автором проделана существенная теоретическая, вычислительная и экспериментальная работа, завершившаяся новыми научными достижениями, которые были представлены научному сообществу и нашли отражение в публикациях в рецензируемых научных журналах.

Среди результатов, полученных диссертантом, можно выделить следующие:

- для построения геометрического образа артериального русла проведена модификация численного метода фронтального роста с использованием рекурсивной реализации алгоритма;

- разработана концепция и создан прототип мобильного испытательного стенда для проведения одноосных испытаний на растяжение и сжатие с целью определения модуля Юнга и предела прочности образца непосредственно в медицинском учреждении; проведена верификация и апробация мобильного стенда в рамках медицинской организации;

- проведены эксперименты по определению механических свойств артериальных стенок, покрышек атеросклеротических бляшек и самих бляшек непосредственно после хирургического вмешательства в рамках клиники;

- построены регрессионные зависимости, связывающие модули Юнга атеросклеротических бляшек и значения чисел Хаунсфилда (глубины оттенков серого цвета на компьютерных томограммах);

- показано, что методика исследования механических свойств методом сдвиговой эластографии является на сегодняшний день недостаточно точной и в ряде случаев (для твёрдых бляшек) неприменимой;

- выявлен ряд характеристик, по которым возможно сравнивать нормальное строение артериальной системы сосудов шеи и головы с вариантами, содержащими патологии;

- выполнено численное моделирование гемодинамики участка артериальной системы шеи и головы с различными вариантами сочетанных патологий, включающих поражение сонных артерий атеросклерозом, наиболее часто встречающиеся аномалии строения Виллизиева круга и нарушенный кровоток в базилярной артерии, и в ходе расчётов выявлены варианты, существенно отличающиеся от нормы и, как следствие, отнесённые к случаям с повышенным риском отрыва бляшек и образования аневризм;

- впервые предложены теоретические основы и методы практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-Виллизиев круг», учитывающей пациент-ориентированные особенности геометрии сосудов, а также персонифицированные особенности входных граничных условий.

Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, семи глав, описывающих методику и результаты исследования, заключения, одиннадцати приложений и списка литературы. Общий объём работы составляет 294 страницы, включая список сокращений, 95 рисунков, 34 таблицы и 38 страниц библиографии, содержащей 306 наименований.

Во **введении** содержится информация об актуальности темы исследования, степени её разработанности, цели, практической значимости результатов работы. Положения и результаты, выносимые на защиту, методология и методы исследования, достоверность результатов, сведения об апробации работы, структуре и объёме диссертации, публикациях по теме диссертации, личном вкладе автора также представлены во введении.

Глава 1 представляет обзор научной литературы по теме диссертации. Приведено описание рассматриваемых в диссертации объектов с точки зрения физиологии и медицины, рассмотрены вопросы связи механических факторов с патологическими изменениями в артериальной системе, описаны основные подходы к трёхмерному моделированию кровеносных сосудов. Также в главе описаны наиболее часто встречающиеся в литературе типы граничных условий при численном моделировании сосудистого русла, механические свойства артериальных стенок, а также рассмотрены вопросы применения биомеханического моделирования и систем поддержки принятия решений в клинической практике.

В **главе 2** приведены математические постановки задач биомеханики, решаемых в диссертации, а также методы построения твёрдотельных геометрических моделей исследованных в диссертации биологических объектов. Описаны статистические методы, использованные при обработке результатов, а также приведены результаты анализа сеточной сходимости для решаемых в диссертации задач биомеханики. Кроме того, в главе описаны все программные продукты, применённые при реализации диссертационного исследования.

Глава 3 посвящена описанию математической постановки решаемой в диссертации задачи. Приведена система уравнений, описывающая связанную задачу теории упругости и гидродинамики. Основной акцент сделан на исследование граничных условий на входах и выходах в рассматриваемый

Научная новизна основных результатов работы, их теоретическая и практическая значимость

Научная новизна результатов работы не вызывает сомнений. В диссертации приведены разработанные Долевым А.В. теоретические основы и методы практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-Виллизиев круг», учитывающей пациент-персонифицированные особенности геометрии сосудов, а также индивидуальные для пациента особенности входных граничных условий. Кроме того, проведена серия экспериментов по исследованию механических характеристик сонных артерий, атеросклеротических бляшек и фиброзных покрышек на образцах, подготовленных из биологических тканей сразу после удаления из организма.

Результаты диссертационного исследования также обладают **теоретической значимостью**, которая обосновывается тем, что автором модифицирован метод фронтального роста для построения областей, соответствующих внутреннему просвету артерий на томограммах, построена регрессионная зависимость для определения механических свойств бляшек по компьютерной томограмме, а также получены зависимости между характеристиками артериальной системы шеи и головы и повышением риска развития патологических состояний.

Практическая значимость результатов работы подтверждается тем, что на их базе создана и апробирована система поддержки принятия врачебных решений «Виллисон», о чем получено соответствующее свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Также на основе модифицированного метода фронтального роста разработаны программы для обработки томограмм и ускорения процесса геометрического планирования. Кроме того, спроектированы и собраны испытательные установки для исследования движения крови по участку сосудистого русла, а также для растяжения и сжатия биологических тканей в условиях медицинского учреждения. Такая установка была апробирована в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова». На все вышеуказанные разработки получены соответствующие регистрационные удостоверения.

Апробация результатов диссертационного исследования

Результаты диссертационной работы опубликованы в 50 работах, среди них 36 статей в рецензируемых журналах (14 публикаций в журналах из списка ВАК), получено 7 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных, опубликована 1 коллективная монография. Также результаты были представлены в докладах на всероссийских и международных конференциях, выпущено 9 статей в сборниках и тезисах конференций.

Диссертация написана современным научным языком с цитированием необходимых литературных источников. Все результаты описаны с достаточной степенью подробности. Тем не менее по тексту работы есть несколько **замечаний**, главным образом, уточняющего характера:

1. Стр 13. В описании научной новизны (п.9) использован параметр r без определения.

2. Стр 50. «5. В качестве граничных условий при численном моделировании артерий необходимо использовать профили скорости (на входах), полученные по УЗИ, и условия типа Windkessel (на выходах).» Если обзор литературы привёл автора к выводу о том, что необходимо использовать условия типа Виндкесель, то зачем в Главе 3 были рассмотрены два дополнительных, заведомо проигрышных, типа граничных условий?

3. В автореферате в формуле (1) допущена ошибка: в уравнениях Навье-Стокса пропущен оператор Лапласа в последнем слагаемом. При этом в тексте диссертационной работы уравнения Навье-Стокса приведены верно (формула 3.1 в главе 3).

4. На стр. 68 диссертационной работы после уравнения (3.1) и в тексте автореферата после уравнения (1) при описании переменных уравнения Навье-Стокса пропущены ρ и f_i .

5. На стр. 68-72 использована одна переменная μ для обозначения разных физических величин, а разные, μ и η , – для обозначения динамической вязкости крови. При указании значения μ на стр. 72 отсутствует размерность.

6. В главе 5 предложена линейная зависимость, связывающая значения модуля Юнга бляшки и числа Хаунсфилда в соответствующей области рентгенограммы. При этом для малых чисел Хаунсфилда экспериментально

полученные значения модуля Юнга отличаются в несколько раз (рисунок 5.18). Насколько учёт возможного диапазона значений модуля Юнга может повлиять на результаты моделирования? В работе все данные обобщены, но не было ли замечено различия механических свойств бляшек, которые могли бы быть обусловлены их локализацией?

7. Глава 7. В предложенной автором системе поддержки принятия врачебных решений базовые значения стенозов сонных артерий определены как 30% и 70%, что, по-видимому, хорошо описывает «почти нормальные» и «совсем плохие» варианты. Достаточно ли такой градации? Что может сказать предлагаемая система принятия решений, если стеноз составляет около 50%?

Указанные замечания относятся к форме изложения, но не к содержанию работы и не снижают научной ценности проведённого Долевым А.В. исследования.

Автореферат диссертации соответствует диссертации; тема, цели, задачи и содержание диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности 1.1.10 – Биомеханика и биоинженерия по пунктам 1, 2, 8: Изучение физико-механических свойств и структуры биологических макромолекул, клеток, биологических жидкостей, мягких и твёрдых тканей, отдельных органов и систем (физико-математические науки); изучение закономерностей движения биологических жидкостей, тепло- и массопереноса, напряжений и деформаций в клетках, тканях и органах (физико-математические науки); изучение механических основ и проявлений процессов роста, развития и адаптации биологических объектов (физико-математические науки).

Можно заключить, что диссертационное исследование Доля А.В. удовлетворяет всем требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 1.1.10 – Биомеханика и биоинженерия. Автор Доля Александр Викторович заслуживает присуждения степени доктора физико-математических наук по указанной специальности.

В главе 7 проведена разработка теоретических основ и методов практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базиллярная артерия-Виллизиев круг». Предложена методология оценки рисков развития опасных клинических состояний, а также описано разработанное на основе данной методологии программное обеспечение – система поддержки принятия врачебных решений для оценки рисков. Описан процесс сбора данных и обучения нейросети для оценки рисков при различных степенях стеноза сонных артерий. Приведены результаты апробации разработанной системы на конкретном пациенте.

Заключение диссертации содержит сжато сформулированные основные результаты исследования и выводы.

Актуальность темы диссертации

Современная стратегия развития здравоохранения в России (указ Президента № 254 от 06.06.2019 г.) формулирует основные задачи развития здравоохранения в Российской Федерации до 2025 года. В список задач включено в том числе ускоренное развитие фундаментальных и прикладных научных исследований, внедрение и использование их результатов в интересах здравоохранения и развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях. Диссертация Доля А.В. направлена на разработку и внедрение в клиническую практику персонализированного биомеханического моделирования. Таким образом, результаты диссертационной работы Доля А.В. несомненно актуальны и важны для современной прикладной биомеханики и практической медицины.

Степень обоснованности и достоверность научных достижений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертации определяется корректностью математических постановок задач и применения численных методов. Результаты биомеханического моделирования и натурных экспериментов качественно и количественно соответствуют опубликованным результатам других авторов. Достоверность также подтверждается доклинической апробацией результатов, полученных в диссертации, их сравнением с экспериментальными данными.

артериальный участок. Показаны результаты исследования сонной артерии на аппарате УЗИ, приведены графики скоростей крови, полученные в ходе оцифровки результатов исследования. Описан процесс разработки и калибровки испытательного стенда на основе насоса «искусственное сердце», а также показаны результаты проливки на стенде модели сонной артерии. Приведены результаты сравнения данных натурного эксперимента и численного моделирования того же участка сонной артерии. Показано, что граничные условия типа Виндкессель приводят к численным решениям с характеристиками наиболее близкими к наблюдаемым экспериментально.

Глава 4 посвящена разработке методики создания геометрических моделей участков артериального русла. Описан процесс модификации метода фронтального роста с помощью рекурсивной процедуры, а также представлено разработанное на основе метода программное обеспечение для оптимизации процесса первичной обработки компьютерных томограмм. Предложена методика комбинированного полуавтоматического подхода к моделированию артерий, с помощью которой на основе данных конкретного пациента построена система сосудов шеи и головы.

Глава 5 посвящена исследованию механических характеристик артериальных стенок и атеросклеротических бляшек. Описан процесс разработки, сборки и калибровки мобильного испытательного стенда. Приведены результаты натурных экспериментов по одноосному растяжению и сжатию сонных артерий, фиброзных покрышек и атеросклеротических бляшек. Построена линейная регрессионная зависимость, связывающая модуль Юнга бляшки с числом Хаунсфилда в компьютерной томографии.

Глава 6 содержит результаты биомеханического моделирования гемодинамики рассматриваемой артериальной системы. Описана постановка задачи с полученными ранее геометрическими моделями, граничными условиями и механическими свойствами. Выбраны механические факторы, которые оказывают влияние на рост риска образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек. С использованием статистических методов выявлены сочетания патологических состояний, приводящие к повышению этих рисков.

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории биомеханики
Научно-исследовательского
института механики МГУ имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Мичуринский пр. 1, НИИ механики МГУ
+7 (916) 227-13-22, natalia@imec.msu.ru
Согласна на обработку персональных данных.

Кубасова Наталия Алексеевна



Корсунская Н.В.
15 сентября 2025