

Sergei Pravdin  
Institute of Mathematics and Mechanics  
of the Ural Branch of the Russian Academy of  
Sciences  
S. Kovalevskoy 16,  
Yekaterinburg, Russia

**your reference**  
Uw-01

**our reference**

**date**  
29-07-2014

**contact**  
Prof. Dr. A.V.Panfilov

**e-mail**  
Alexander.Panfilov@UGent.be

**phone and fax**  
T +32 9 2644964  
F +32 9 2644989

Отзыв научного консультанта А.В. Панфилова на диссертацию С.Ф. Правдина  
на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук

Диссертация С.Ф. Правдина посвящена математическому моделированию структуры и электрической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца.

Моделирование сердечной деятельности актуально, в частности, потому, что оно широко используется при изучении аритмий сердца. Некоторые виды аритмий очень опасны, например, фибрилляция желудочков приводит к внезапной сердечной смерти, которая является одной из основных причин смертности в развитых странах. Одна из основных проблем в изучении механизмов нарушения ритма сердца заключается в том, что они происходят на уровне целого органа, однако методы современной биологии в основном направлены на изучение свойств индивидуальных клеток. Поэтому большой интерес представляет разработка новых подходов к исследованию аритмий сердца. Один из них – это системное интегративное многоуровневое моделирование сердца от клеточного до тканевого уровня и уровня целого сердца. Этот подход является одним из наиболее многообещающих, потому что он позволяет связать в одно целое огромный набор данных, полученных различными методами. С одной стороны, используются данные молекулярной биологии, результаты исследования отдельных клеток, которые можно получить даже в клинических условиях, например, при биопсии. С другой стороны, учитываются данные о функции целого сердца. Таким образом можно, например, изучать вопрос, как изменения на клеточном уровне влияют на возникновение аритмий.

Одним из наиболее актуальных направлений в этой области является создание индивидуальных моделей для каждого пациента. Например, для изучения пациента, страдающего определённой аритмией, исследуют геометрию сердца и свойства миокарда при помощи МРТ с контрастированием, изучают распространение возбуждения при помощи электрокардиограммы или локальных электрограмм, берут биопсию ткани из различных участков сердца. На основании полученных данных для этого конкретного пациента создаётся модель сердца, и исследователь пытается выяснить, что лежит в основе заболевания данного пациента, чтобы предложить врачам оптимальный способ лечения.

Персонализированное моделирование в кардиологии столкнулось со следующей проблемой. Современными методами довольно легко можно получить данные о геометрии сердца, однако очень сложно получить данные о ходе мышечных волокон в нём. Эти данные имеют большое значение, так как сердце человека и животных анизотропно: скорость

проведения возбуждения вдоль и поперёк волокон может отличаться в 3-5 раз. Данные о направлениях волокон в сердце важны для правильного моделирования распространения волн в миокарде. Поэтому актуален вопрос о методах генерации направлений волокон в конкретном сердце по данным лишь о его форме, используя математические алгоритмы и модели, полученные из экспериментальных данных.

Работа диссертанта посвящена вышеуказанной задаче: построению модели анизотропного левого желудочка сердца. Работа проведена на основании математической формулировки результатов классических работ по анатомии сердца (Стритер, Торрент-Гуасп). В своей работе С.Ф. Правдин впервые смог переложить идеи анатомов на математический язык и создал модель анизотропного левого желудочка сердца. Он использовал особенности своей модели при разработке численных методов, алгоритмов и комплексов программ для решения задач электрофизиологии. Так как причиной аритмий является нарушение нормального хода распространения волн электрического возбуждения в сердце, С.Ф. Правдин приложил свои модели и методы к задаче распространения волны возбуждения в сердце.

Диссертация состоит из трёх глав, в которых излагаются основные результаты работы.

В первой главе описана осесимметричная модель ЛЖ сердца, построенная на основе идей Стритера и Торрента-Гуаспа по описанию поля направлений волокон в сердце. На основании данных Стритера и Нильсена были построены конкретные модели сердца собаки и человека, было проведено их сравнение с экспериментальными данными, показавшее, что построенные модели хорошо воспроизводят результаты эксперимента.

Во второй главе изложен специальный алгоритм, использующий особенности модели и позволяющий изучать распространение волны на ней.

Одним из классических подходов к решению задач данного типа является метод конечных элементов. Его недостаток связан с тем, что волны в сердце имеют очень крутой фронт. Поэтому для корректного воспроизведения волны требуются конечные элементы очень малого размера, порядка 200 мкм, а вся сетка должна включать несколько миллионов элементов. Пока это делает невозможным эффективное решение этой задачи даже на современных компьютерах.

Другой подход предполагает использование разностных методов, когда решение задачи производится на сетке, чаще всего ортогональной. Данный подход является очень быстрым с точки зрения машинного времени и легко распараллеливается. Тем не менее, с его помощью очень трудно правильно воспроизвести граничные условия, потому что сердце имеет сложную форму, которую трудно описать на регулярной сетке.

В своей работе диссертант предложил следующее. Построенная модель анатомии сердца математически является преобразованием координат из куба (точнее, тела вращения квадрата, «квадратного тора») в ЛЖ. Это преобразование задано явными аналитическими формулами. С.Ф. Правдин записал уравнения, описывающие поведение волны, в этой специальной системе координат. Предложенный подход, с одной стороны, достаточно быстрый, а с другой – точно описывает поверхность ЛЖ и краевые условия, так как границы ЛЖ являются просто координатными поверхностями.

С.Ф. Правдин разработал данный подход и применил его к изучению нормальных и патологических режимов волны в сердце. Он изучил, как вращение волокон влияет на возбуждение сердца. Одним из его результатов является объяснение влияния вращательной анизотропии: было показано, что, чем больше вращение волокон в сердце, тем однороднее и быстрее распространяется волна возбуждения. Диссертант также начал изучать аритмии путём исследования динамики спиральных волн на данной анатомической модели. Результаты этой работы опубликованы в журнале PLOS One, они вызвали широкий интерес в научном сообществе.

В последней главе диссертации С.Ф. Правдин провёл дальнейшее обобщение анатомической модели и разработал несимметричную модель ЛЖ сердца. Эта модель может

быть использована для ЛЖ любой геометрии. Удалось показать, что эта несимметричная модель ещё лучше количественно воспроизводит экспериментальные данные о ходе волокон. Данный подход является многообещающим с точки зрения моделирования электрофизиологических и механических явлений в сердце.

В целом о диссертации можно сказать следующее. Работа С.Ф. Правдина является пионерской, его результаты находятся на переднем крае современных исследований. Диссертация посвящена вопросам, имеющим большое значение в данной области. Впервые предложено аналитическое описание структуры, в частности анизотропии, ЛЖ сердца. Результаты работы опубликованы в ведущих российских и международных научных журналах. С.Ф. Правдин провёл данную работу, будучи студентом аспирантуры Гентского университета. Он проявил себя как независимый исследователь, обладающий большим научным потенциалом. Хотелось бы отметить большую самостоятельность диссертанта, он быстро освоил работу на компьютерах разной архитектуры, включая суперкомпьютер Гентского университета, освоил различные методы работы с данными, которые ранее не использовались в нашей группе: работу с томограммами, построение сеток тетраэдров, моделирование с использованием локальных упругих элементов в трёх измерениях. Все поставленные задачи С.Ф. Правдин выполнял очень эффективно и не требовал каждодневного научного руководства. Работа С.Ф. Правдина является важным и актуальным исследованием в области математического моделирования сердца, а диссертант безусловно заслуживает присвоения учёной степени кандидата физико-математических наук.

Научный консультант  
к.ф.-м.н., профессор Гентского университета  
Александр Викторович Панфилов

