

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертационную работу ТОДОРОВА Йордана Тошкова
«Построение эффективных стратегий терапии в математической модели
терапии острой миелоидной лейкемии», представленную на соискание ученой
степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 –
Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Диссертационная работа Й.Т. Тодорова посвящена развитию математических моделей острой миелоидной лейкемии и разработке методов поиска оптимальных стратегий ее лечения химиопрепаратами. При лейкемии опухолевая ткань разрастается в месте локализации костного мозга и препятствует нормальному кроветворению. Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) — это злокачественная опухоль миелоидного ростка крови, при которой быстро размножаются изменённые белые кровяные клетки. Накапливаясь в костном мозге, они подавляют рост нормальных клеток крови, что приводит к снижению количества эритроцитов, тромбоцитов, и нормальных лейкоцитов в крови. ОМЛ является острым заболеванием, развивается быстро, и без лечения приводит к смерти больного за несколько месяцев, иногда — недель. ОМЛ — самый распространённый вид острого лейкоза у взрослых, с возрастом заболеваемость увеличивается. ОМЛ лечат химиопрепаратами для того, чтобы добиться ремиссии. После этого может проводиться либо поддерживающая химиотерапия, либо проводится пересадка кроветворных стволовых клеток. Математическое моделирование ОМЛ началось в семидесятых годах прошлого века. На простейших моделях были поставлены и решены задачи оптимального управления процессом терапии ОМЛ. В начале нашего тысячелетия были предложены более близкие к реальности модели терапии ОМЛ, решение задач оптимизации для которых представляет существенную сложность. Этим определяется **актуальность** и большое **прикладное значение** диссертационной работы Й.Т. Тодорова, в которой осуществляется дальнейшее развитие математических моделей терапии ОМЛ и разрабатываются методы решение задач оптимизации для построенных моделей.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы. Во введении дается обзор математических моделей терапии ОМЛ и

обосновывается актуальность темы, новизна, научное и практическое значение полученных результатов. В первой главе изучается модель, являющаяся системой из двух нелинейных и одного линейного обыкновенных дифференциальных уравнений, в которой переменными состояниями являются число больных клеток, число здоровых клеток и концентрация лекарства. Рассматриваются два типа функций терапии – монотонные, в которых терапевтический эффект монотонно растет, асимптотически приближаясь к заданной величине, и немонотонные, характеризующиеся наличием максимального эффекта терапии. Критерий оптимизации является составным: если число нормальных клеток достаточно велико, то минимизируется число больных клеток, а если число нормальных клеток мало, то минимизируется взвешенная сумма числа больных клеток и отклонения от желаемого числа здоровых клеток. С помощью принципа максимума Понтрягина в работе получена оценка числа переключений оптимального управления как в случае монотонных, так и немонотонных функций терапии. Далее рассматривается фазовое ограничение на концентрацию лекарства в организме. Это ограничение включается в систему с помощью кубического штрафа. Для этого случая также дается оценка числа переключений. В работе дается содержательная интерпретация полученных решений.

Во второй главе для построения оптимальных стратегий терапии применяются методы многокритериального анализа. Вводятся две целевые функции, одна из которых требует уменьшения числа лейкоэмических клеток, а другая – увеличения числа нормальных клеток. Изучается та же динамическая система, что и в первой главе. Учитывается фазовое ограничение на предельную величину концентрации лекарственного средства в организме пациента. Для решения многокритериальной задачи автор предлагает применить известный метод ε -ограничений, основная идея которого заключается в решении серии задач скалярной оптимизации одной из целевых функций при наложении различных ограничений на значение другой. Задача рассматривается при заранее заданном ограничении на минимальное число здоровых клеток. В итоге, на рассматриваемую в главе задачу переносятся некоторые свойства, доказанные в гл. 1 и находятся некоторые решения.

В третьей главе предлагается альтернативный подход к построению решения задачи оптимального управления, основанный на анализе динамики предельного

поведения динамической системы. Показывается, что точка равновесия системы является асимптотически устойчивой, причем она зависит от параметра – количества вводимого лекарства в единицу времени. Для того чтобы найти привести систему в состояние, являющееся решением задачи оптимизации, предлагается разбить время на два периода – период интенсивной терапии и период поддерживающей терапии. Надо отметить, что такое разбиение соответствует принятой медицинской практике. Показывается, что если на первом участке надо использовать максимальную интенсивность терапии, а далее – терапию с небольшим объемом лекарства. В главе проводится сравнение численных результатов приближенного и оптимального управления. Эти результаты показывают, что предложенный метод построения управления обеспечивает значения функционала, близкие к значениям, полученным с помощью принципа максимума Понтрягина, а в некоторых случаях совпадает с оптимальным.

Четвертая глава посвящена решению проблемы синтеза оптимального управления с помощью построения решения соответствующего уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Для этой цели строятся характеристики двух предельных состояний системы, и фазовое пространство разбивается на области, в которых можно получить решения уравнения в явном аналитическом виде. Анализ поведения характеристик и геометрии областей, в которых найдены решения, позволяют строить гладкое решение во всем фазовом пространстве, и тем самым, решить задачу синтеза оптимального управления.

Подводя итог, можно утверждать, что в диссертационной работе Й.Т. Тодорова «Построение эффективных стратегий терапии в математической модели терапии острой миелоидной лейкемии» решена группа нелинейных задач оптимального управления процессом терапии острой миелоидной лейкемии. Решенные задачи отличаются как используемыми целевыми функциями, так и подходами к задаче. При этом динамика изменения лекарственного средства в организме описывается отдельным дифференциальным уравнением, содержащим управляющую функцию, что отличает исследуемую математическую модель от моделей работ, выполненных ранее. В модели также используется так называемая функции терапии, которая может иметь как монотонный, так и не монотонный

характер и определяет вид взаимодействия лекарства с раковыми и здоровыми клетками, что позволяет учесть отрицательное воздействие лекарства на здоровые клетки. Предложен новый подход к решению задачи на основе анализа асимптотической устойчивого равновесия системы. Построена стратегия управления системой управлением с обратной связью. Разработанные методы реализованы в виде комплекса программ в среде MATLAB.

Работа не лишена недостатков.

1. В Главе 2 формулируется задача многокритериальной оптимизации на основе преобразования единственного критерия исходной задачи к двум критериям и говорится, что решение этой задачи, под которым обычно понимается граница Парето, может быть аппроксимировано с помощью классического метода ϵ -ограничений, т.е. на основе решения серии задач скалярной оптимизации для одного критерия при различных ограничениях, накладываемых на другой критерий. В диссертационной работе показывается, что полученные задачи скалярной оптимизации могут быть решены на основе использования принципа максимума Понтрягина и указываются свойства решений этих задач. Сама же задача многокритериальной оптимизации не решается, т.е. аппроксимация границы Парето не осуществляется. Это является недостатком работы, поскольку изображение и анализ границы Парето, а также решений, оптимальных по Парето, могло бы позволить выяснить новые свойства рассматриваемой задачи.

2. В Главе 3 отсутствует доказательство того, что точка равновесия единственна.

3. В Главе 4 неявно предполагается, что множества переключений являются гладкими гиперповерхностями фазового пространства в математическом смысле (это требование необходимо для применения известной теоремы о глобальном существовании и единственности решения задачи Коши для линейного уравнения в частных производных первого порядка). Однако данное условие нуждается в отдельной формальной проверке, которая может оказаться весьма непростой. В связи с отсутствием такой проверки вывод глобальных аналитических представлений функции Беллмана в Главе 4 является неполным с математической точки зрения.

Указанные замечания не влияют на итоговую оценку проделанной работы. Подводя итог, можно утверждать, что в диссертационной работе Й.Т. Годорова «Построение эффективных стратегий терапии в математической модели терапии острой миелоидной лейкемии» решена группа нелинейных задач оптимального управления. Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование. Полученные результаты являются новыми и вносят существенный вклад в развитие методов решения задач оптимального управления, возникающих при изучении проблем терапии онкологических заболеваний. Результаты своевременно опубликованы в научной печати. Автореферат правильно отражает основные результаты диссертации. Считаю, что данная работа удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а ее автор, ГОДОРОВ Йордан Тошков, заслуживает присуждения ему искомой ученой степени.

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник Вычислительного центра им. А.А. Дородницына РАН, д.ф.-м.н., профессор



А.В. Лотов

Почтовый адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 40

Телефон: 8-499-135-1209

E-mail: avlotov@yandex.ru



Лотов Александр Владимирович, д.ф.-м.н. по специальности 01.01.11 «Системный анализ и автоматическое управление» (1986 г., Вычислительный центр АН СССР, Москва), имеет звание профессора

Основное место работы и должность на момент написания отзыва:

Вычислительный центр им А.А.Дородницына РАН, отдел Математического моделирования экономических систем, главный научный сотрудник

Почтовый адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 40

Вычислительный центр им А.А.Дородницына РАН

Телефон: 8-499-135-2489

Факс: 8-499-135-6159

E-mail: wcan@ccas.ru

Список основных публикаций Лотова А.В. за 2010-2014 гг., близких по теме к диссертации:

1. Castelletti, A. Lotov, R. Soncini-Sessa. Visualization-based multi-criteria improvement of environmental decision-making using linearization of response surfaces // Environmental Modelling and Software, 2010, v.25, pp. 1552-1564.
2. Лотов А.В., Холмов А.В. Метод разумных целей в задаче многокритериального стохастического выбора // Искусственный интеллект и принятие решений, 2010, № 3, с. 79-88.
3. Brusnikina N.B. and Lotov A.V. Visualization of the Moving Pareto Frontier in DSS // Scientific and Technical Information Processing. Allerton Press, Inc., 2011, v. 38, No. 5.
4. Лотов А.В., Майская Т.С. Неадаптивные методы полиэдральной аппроксимации оболочки Эджворта-Парето, использующие субоптимальные метрические сети на сфере направлений // Ж. вычисл. матем. и матем. физ., 2012, Т. 52. N 1, 35-47.
5. Efremov R.V., Lotov A.V. Multi-criteria remote asynchronous group decision screening: an experimental study // Group Decisions and Negotiations, 2014, v. 23, issue 1, 31-48.