

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Шпотака Михайла Олександровича

на тему «Моделювання та аналіз позаклітинних потенціалів серцевих клітин»,
представлену на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 15 – Автоматизація та приладобудування
за спеціальністю 153 – Мікро- та наносистемна техніка

Актуальність теми дисертації.

На сьогодні неінвазивні техніки лабораторних досліджень біоелектричних сигналів є досить актуальним напрямком в медицині та галузі біомедичних досліджень взагалі, де потрібно реєструвати позаклітинні потенціали (ПП). Зокрема, це є досить актуально у фармацевтиці при розробці та виведенні на ринок фармпрепаратів. Особливо це стосується захворювань серцево-судинної системи, які згідно статистичних даних займають в Україні перше місце серед неінфекційних хвороб.

Для таких досліджень перспективними є мікроелектродні системи, зокрема системи з мікроелектродними решітками, які дозволяють записувати позаклітинні потенціали (ПП) не однієї клітини, а цілої популяції клітин неінвазивно з досить високою пропускнуою здатністю. Вони широко застосовуються при проведенні доклінічного тестування ліків, виявленні негативних та побічних ефектів, зокрема їх кардіотоксичності.

Дисертація Шпотака М.О. якраз і присвячена цій актуальній тематиці, та спрямована на вдосконалення мікроелектродних технологій неінвазивної реєстрації біоелектричних потенціалів, зокрема математичних методів реконструкції потенціалу дії (ПД) з ПП серцевих клітин для компенсації відсутності можливості запису сигналів ПД серцевих клітин в класичних мікроелектродних системах та як альтернативу інвазивним методам запису ПД, а також для вдосконалення алгоритмічного та програмного забезпечення з метою автоматизації аналізу та оцінювання кардіотоксичності препаратів.

Наукова новизна отриманих автором результатів.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

1. На основі теорії поля та схемотехнічної моделі клітинної мембрани розроблено метод реконструкції ПД серцевих клітин з ПП, що дозволяє визначати додаткові характеристики електричної активності кардіоміоцитів для оцінювання кардіотоксичності лікарських препаратів в мікроелектродних системах.

2. Розроблено методику визначення синхронних та асинхронних ПД популяцій клітин для мультиелектродних систем, особливістю якої є можливість використання ГПІ з різних електродів для перевірки синхронності електричної активності кардіоміоцитів.

3. Вдосконалено модель паралельних провідностей серцевих клітин сино-атріального вузла людини шляхом узагальнення основних іонних струмів, що скорочує кількість параметрів моделі, але зберігає складність морфології ПД.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових результатів.

Отримані в дисертації результати, наведені висновки та рекомендації достатньо обґрунтовані, в повній мірі відображають процес досліджень, висвітлені у публікаціях автора та пройшли верифікацію часом. Основні результати дисертації пройшли апробацію, доповідались на міжнародних конференціях та семінарах, підтверджуються публікаціями здобувача та довідкою про впровадження, яка засвідчує рівень проведених досліджень та зацікавленість у їх впровадженні.

В тексті дисертації наведено аналіз відомих методик, що дозволяє визначити переваги та недоліки кожної з них. Такий підхід до аналізу забезпечує високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у роботі.

Достовірність отриманих результатів забезпечується коректним застосуванням загальноприйнятого математичного апарату, відповідністю теоретичних розрахунків та експериментальних даних, порівнянням з відомими результатами в даній галузі.

Дослідження проводилося на достатньо високому науковому рівні, а досягнуті результати, сформульовані висновки та надані рекомендації відповідають сучасному рівню у даній галузі.

Отже, отримані в дисертаційній роботі результати в достатній мірі достовірні та обґрунтовані; поставлене наукове завдання виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

Аналіз змісту дисертації.

Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел з 102 найменувань. Робота містить 32 рисунки та 12 таблиць, обсяг складає 102 сторінки тексту.

У Вступі обґрунтовано актуальність проблеми, мету і задачі роботи, сформульовано наукову новизну та практичне значення дослідження.

У Розділі 1 проведено огляд сучасних технологій досліджень електрофізіології кардіоміоцитів та оцінювання кардіотоксичності. Проведено порівняння методів локальної фіксації потенціалу клітинної мембрани (patch-

clamp) та систем з мікроелектродними решітками для дослідження впливу препаратів на клітини, їх переваг та недоліків. Обґрунтовано, що реконструкція ПД з ПП може бути використана як безпечна альтернатива, яка дозволяє отримувати інформацію про ПД без фізичного втручання в структуру клітини.

На цій основі визначено цілі та задачі дослідження, спрямовані на розвиток методичного та алгоритмічного забезпечення мікроелектродних систем, вдосконалення існуючих та створення нових методів обробки та моделювання сигналів електричної активності серцевих клітин.

У 2-му розділі проведено огляд математичних моделей ПД та підходів до отримання ПП. Для полегшення ідентифікації параметрів та спрощення моделі електричної активності великої популяції клітин автором було вдосконалено модель паралельних провідностей. Струми детальної моделі синоатріального вузла людини було об'єднано у групи трьох загальних струмів K , Na і Ca . Отримана модель має значно менше диференціальних рівнянь та параметрів, але здатна симулювати ПД з морфологією, близькою до детальної моделі. Також доповнення моделі паралельних провідностей рівняннями ПП на основі теорії поля дало змогу отримати бідоменну модель, використання якої дозволило моделювати ПП синоатріальних серцевих клітин людини.

У Розділі 3 розроблено методику реконструкції ПД N серцевих клітин з їхніх ПП для систем з багатьма електродами. Ця методика була адаптована для різних випадків, включаючи синхронні та асинхронні ПД, однакові та різні ПД, а також групи клітин з синхронними та однаковими ПД. Для N клітин з різними ПД було розроблено підхід, який дозволяє проводити реконструкцію з $N+1$ ПП. При цьому ПД можуть бути синхронними або асинхронними, однаковими або різними. Для випадку, коли клітин більше, ніж електродів, розроблено підхід на основі груп клітин, в яких ПД вважаються синхронними та однаковими. Таким чином, для реконструкції ПД дії N клітин, об'єднаних в M груп, достатньо мати $M+1$ ПП. Також описано методику визначення синхронності ПД на основі методу реконструкції ПД для багатьох клітин.

Наприкінці, на основі запропонованого бідоменного підходу та геометрії мікроелектродних решіток отримано аналітичний вираз для відстані електрод-клітина в 1- та 2-вимірному випадках для реалізації методу реконструкції ПД з ПП в системах з мікроелектродними решітками.

У четвертому розділі проведено порівняльний аналіз різних методів знешумлення ПП, зокрема вейвлет-перетворення, метод власних підпросторів та комбінований метод, який поєднує обидва методи. Дослідження виявило, що підхід з комплексним методом показав найкращі результати. Проаналізовано ризик кардіотоксичності ліків на основі реконструйованих ПД. Запропоновано підхід розширення набору даних для машинного навчання і проведено класифікацію ПП за групами ризику кардіотоксичності та концентраціями

препарату методом к-найближчих сусідів. Підтверджено, що додаткові параметри, отримані з реконструйованих ПД, підвищують точність класифікації.

У Висновках наведено основні отримані наукові результати та інформацію про їх впровадження.

Аналіз мови, стилю та вимог щодо оформлення.

Дисертаційна робота написана українською мовою. Стиль викладу зрозумілий, чіткий, автор використовує загальноприйнятту наукову термінологію у даній галузі.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Ідентичність анотації та основних положень дисертаційної роботи.

Анотація в повній мірі розкриває зміст дисертаційної роботи, а основні положення, наведені в анотації, ідентичні основним положенням дисертаційної роботи.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Шпотака М.О. повністю відповідає Стандарту ВО зі спеціальності «Мікро- та наносистемна техніка» та напрямкам досліджень відповідно до ОНП «Мікро- та наносистемна техніка».

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у мікро- та наносистемну техніку, зокрема у напрям розробки мікроелектродних систем для реєстрації біоелектричних сигналів.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння від 12.03.2024 р, виконаний в системі UNICHECK, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Шпотака Михайла Олександровича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів плагіату та запозичень. З тексту дисертації видно, що всі цитати оформлені належним чином, а літературні джерела, з яких взяті цитування, наявні у списку використаних джерел. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело. Також, вивчення тексту дисертації дозволяє зробити висновок про те, що вона не містить елементів фальсифікації, компіляції та фабрикації.

Отже, представлена дисертаційна робота є оригінальним дослідженням, фактів порушення принципів академічної доброчесності не виявлено.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертація містить нові науково обґрунтовані експериментальні результати проведених досліджень, що мають істотне значення для галузі неінвазивної реєстрації та аналізу біоелектричних потенціалів від клітинних препаратів. Їх практичне значення наступне:

1. Створене програмне забезпечення дозволяє відновлювати ПД кардіоміоцитів з ГП, зареєстрованих мікроелектродними системами, на основі запропонованої методики реконструкції згідно з параметрами модельного або лабораторного експерименту.

2. Запропонований підхід до обробки та аналізу ГП дає змогу підвищити відношення сигнал/шум та провести оцінку ризику кардіотоксичності препаратів в мікроелектродних системах.

3. Вдосконалена модель паралельних провідностей серцевих клітин синоатріального вузла людини на основі загальних струмів К, Na та Ca за рахунок зменшення кількості диференціальних рівнянь дозволяє спростити процес моделювання електричної активності популяцій клітин для досліджень з реконструкції ПД в мікроелектродних системах.

4. Вдосконалено алгоритм класифікації позаклітинних потенціалів за групами ризику кардіотоксичності та концентраціями препарату, який дозволяє розширювати набір даних для машинного навчання за допомогою використання ознак реконструйованих ПД.

5. Створений комплекс програм обробки, аналізу та класифікації сигналів електричної активності кардіоміоцитів розширює інформаційно-алгоритмічне забезпечення мікроелектродних систем для автоматизованого оцінювання кардіотоксичності ліків.

Результати роботи впроваджені в навчальному процесі на кафедрі електронної інженерії ФЕЛ НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського» та опубліковані в навчальному посібнику «Прикладна біофізика. Біоелектричні процеси. Лабораторний практикум» для студентів спеціальності 153 «Мікро- та наносистемна техніка», ОП «Електронні мікро- і наносистеми та технології», 2022.

Отже, основні результати дисертації мають практичне значення, пройшли апробацію на конференціях, підтверджуються публікаціями здобувача та довідкою про впровадження, що засвідчує достатній рівень проведених досліджень та зацікавленість у їх використанні.

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи

Дисертаційна робота містить наукові результати, які були представлені в публікаціях. Основні наукові положення, практичне значення одержаних результатів, висновки і рекомендації дисертаційного дослідження висвітлені у 6-ти наукових публікаціях здобувача, серед яких: 1 стаття у фаховому

науковому виданні категорії Б, 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 1 стаття у виданні, проіндексованому у Scopus, кuartиль Q3.

Також результати дисертації були апробовані на 2-х наукових фахових міжнародних конференціях та опубліковані у матеріалах конференції та збірнику наукових праць IEEE ELNANO-2022, який індексується у Scopus.

Аналіз зазначених наукових публікацій свідчить, що вони мають достатній науковий рівень та не містять елементів плагіату, фабрикації та фальсифікації.

Таким чином, отримані в дисертаційній роботі наукові результати повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача, які мають достатній науковий рівень та відповідають принципам академічної доброчесності.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

Зауваження по змісту дисертації:

1) У п. 1 новизни декларується «метод реконструкції ПД серцевих клітин з ГП», а в п.2 – «методика визначення синхронних та асинхронних ПД популяцій клітин для мультиелектродних систем». Вважаю, що в п. 1 більш доцільно вжити термін «методика», тому що по суті розроблений здобувачем підхід є модифікацією (спрощенням) відомої моделі паралельних провідностей, практичну реалізацію якої тоді доцільно назвати «методом паралельних провідностей». Отже якщо здобувач пропонує підхід, який модифікує відомий метод, тоді доцільно цей підхід назвати «методика». Отже, у п.1 новизни потрібно розуміти розрахункову методику, а у п. 2 – експериментальну.

2) Внизу с. 51 наведено 4 рівняння запропонованої здобувачем спрощеної моделі, яка описує різні компоненти струмів та складається з «набору з п'яти рівнянь». Проте 5-те рівняння для калієвого струму не наведено. У цьому зв'язку виникає проблема з розумінням, який вираз потрібно застосовувати, наведені вище на с. 51 чи на с. 50 чи якийсь оригінальний?

3) На с. 66 та с. 67 надаються вирази для координат джерела для задачі реконструкції ПД в 1-вимірному випадку та на с. 67 зазначено, що випадок, коли джерело знаходиться справа від всіх 3-х електродів, «еквівалентний» випадку коли джерело знаходиться зліва від всіх 3-х електродів. В дійсності ці два вирази не «еквівалентні», а подібні, але протилежні за знаком.

Також є певні недоліки в оформленні та термінології, зокрема

4) У значній частині тексту, зокрема розділ 4 та розділ 2 за виключенням пункту 2.4, відсутня нумерація формул, що інколи утруднює розуміння, про яку саме формулу йде мова, або на основі якого виразу отримано певні кількісні оцінки чи графічні залежності.

5) Перелік скорочень (с.15) – у поясненні до показника RRMSE вказано «відносний корінь середньоквадратичної похибки», тут слово «корінь» зайве, бо середньоквадратична похибка це вже є квадратний корінь.

6) на с.54 «монопольним джерелом струму» – доцільно «монополярним джерелом струму»,

7) Список публікацій (с. 116) – не вказано, що матеріали конференції IEEE ELNANO-2022 індексуються у Scopus.

Проте зазначені зауваження не зменшують наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. В цілому дисертація є завершеною науковою роботою, її текст в повній мірі розкриває процес наукового дослідження та суть отриманих результатів.

Висновок.

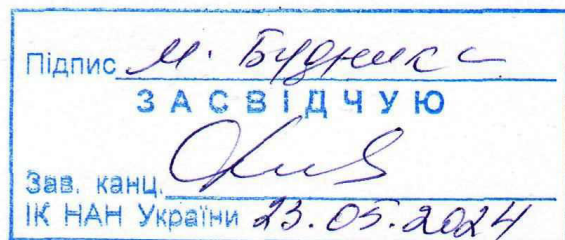
Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Шпотака Михайла Олександровича на тему «Моделювання та аналіз позаклітинних потенціалів серцевих клітин» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для галузі знань 15 – Автоматизація та приладобудування.

Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені пунктами 6–9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами).

Здобувач Шпотак Михайло Олександрович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Автоматизація та приладобудування» за спеціальністю 153 – Мікро- та наносистемна техніка.

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник
відділу сенсорних пристроїв, систем
та технологій безконтактної діагностики
Інституту кібернетики імені В. М. Глушкова
Національної академії наук України



« 23 » травня 2024 року

Микола БУДНИК