

ВІДГУК**офіційного опонента**

на дисертаційну роботу Ільницького Григорія Івановича «Математичне моделювання епідеміологічних і клінічних проявів туберкульозу», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 113 «Прикладна математика»

Актуальність теми дисертації.

Попри безперечні успіхи в медичній теорії і практиці останнього часу, в Україні та в світі продовжує існувати серйозна загроза поширення небезпечних захворювань, таких як туберкульоз (ТБ), СНІД, ебола, кір та ін. Особливо гостро ця проблема відчутна зараз, у розпал пандемії COVID-19. Складність подолання поширення цих захворювань – у необхідності розробки і застосування комплексного підходу, що поєднує: розробку алгоритмів ранньої діагностики, розвиток клінічних методик, моделювання ризику виникнення і передбачення поширення пандемії. Достовірна оцінка наявності в пацієнта захворювання чи ймовірності його початку потребує розробки математичного алгоритму, який бере до уваги відхилення низки діагностичних показників від норми. Інша компонента проти-епідемічних заходів – передбачення поширення захворювання в межах певної спільноти із структурованістю соціальних контактів, що веде до застосування теорії графів та комп'ютерного моделювання процесів поширення в таких системах. Крім необхідності опису структурованості контактів, сучасна ситуація також вимагає врахування ефектів набутої опірності інфекційних захворювань до антибіотиків, що призводить як до утруднення, так і дорочання лікування.

Тому розробка алгоритмів ранньої діагностики ТБ та математичного моделювання його поширення в спільнотах різного типу, включаючи можливість появи резистентних носіїв, є надзвичайно актуальною міждисциплінарною задачею. Не дивлячись на обширну літературу з цього приводу, такі аспекти як: вплив мобільності та рівня контактності між індивідами на динаміку поширення захворювання та на просторові шаблони їх розташування, роль тривалості інкубаційного періоду та конкуренції між звичайним та мультирезистентним збудниками, досліджені недостатньо. Ці актуальні проблеми розглянуті в цій дисертаційній роботі.

Обґрунтованість та достовірність результатів.

При виконанні досліджень, покладених в основу цієї дисертаційної роботи, дисертант використав низку математичних підходів, зокрема: формулу Т. Байєса, елементи теорії диференціальних рівнянь, епідеміологічні моделі компартментного типу, комп'ютерні симуляції з використанням алгоритмів коміркового автомату, алгоритми ідентифікації кластерів. Усі ці методи і підходи добре апробовані для споріднених математичних моделей і їх комбінація гарантує відтворюваність і достатню достовірність виконаних досліджень. Підтвердженням достовірності математичної моделі для діагностики туберкульозу слугує обширна клінічна практика, на якій вона базується та на її впровадженні у Центрі легеневого здоров'я м. Львова. Підтвердженням достовірності реалізації методу коміркового автомату для усіх моделей, досліджених у роботі, слугує розгляд границі взаємодії «всіх зі всіма», яка реалізується при збільшенні радіусу інфікування до розмірів всієї модельної системи. Отримані в цій границі стаціонарні стани за допомогою комп'ютерних симуляцій, з високою точністю відтворюють стаціонарні стани для компартментної реалізації цієї ж моделі (яка, за означенням, відповідає цій границі). Крім того, виконаний аналіз низки граничних випадків, у яких складніша модель редукується до простішої, причому остання досліджена іншими авторами раніше. Проведені також додаткові обчислення, з метою встановлення впливу обмеженого розміру модельної системи на характер поширення у ній захворювання і відповідно, достовірність екстраполяції результатів на випадок безмежної системи. Сформульовані в дисертаційній роботі Ільницького Г.І. висновки всебічно аргументовані.

пройшли достатню апробацію презентацією матеріалів дослідження на конференціях та в публікаціях в фахових журналах.

Найважливіші наукові результати та їх новизна.

Наукові результати роботи відштовхуються від попередніх наукових досліджень, отриманих іншими авторами – як за об'єктами дослідження, так і за методами. Новизна цієї роботи – в об'єднанні в одному дослідженні клінічних та епідеміологічних аспектів саме ТБ, яке включає: розробку діагностичних алгоритмів для виявлення ТБ; поєднання аналітичних та чисельних підходів до аналізу поширення цього захворювання; дослідження моделі із конкуренцією звичайних і мультирезистентних збудників; вивчення впливу на поширення ТБ таких факторів як густина заселення, мобільність індивідів та тривалість інкубаційного періоду. До найважливіших наукових результатів віднесемо такі:

1. Розроблений математичний алгоритм для діагностики захворювання на ТБ із залученням низки найінформативніших клінічних ознак, вікових та інших особливостей пацієнта. Алгоритм використовує формулу Байєса та базується на обширній клінічній практиці.
2. Запропонована модель *SIS* на геометричному графі, що описує поширення ТБ із нехтовно малим інкубаційним періодом і змінним радіусом контактності, який описує мобільність індивідів. Знайдено, що як підвищення середнього рівня мобільності, так і ступеня його стохастичності пришвидшують досягнення стаціонарного стану і модифікують характер часової еволюції кластеризації з монотонного до такого, що має пік на початковому етапі пандемії.
3. Розглянута модель *SEIS* на геометричному графі, яка узагальнює дослідження на випадок ненульового інкубаційного періоду. Знайдено, що критичне значення коефіцієнта виживності γ_c , яке визначає досяжність стану повного подолання ТБ, є незалежним від тривалості інкубаційного періоду. Знайдено, що локальність інфікування найсуттєвіше впливає на протікання пандемії за малих коефіцієнтів інфікації β . Отримані просторові шаблони кластерів інфікованих індивідів залежно від величини коефіцієнта виживності γ : за малих γ це – об'єкт опуклої форми, об'єм якого заповнений інфекційними індивідами, а кромка – латентно хворими; із зростом γ середина кластера стає пористою і декорується латентно хворими, а при $\gamma \rightarrow \gamma_c$ кластер набуває фрактальної структури.
4. Запропонована модель *SICS* на геометричному графі, яка узагальнює розгляд поширення ТБ на випадок присутності резистентних збудників. Виконано аналіз її стаціонарного стану у різних режимах, на основі симуляцій отримано наближений аналітичний розв'язок моделі у стаціонарному стані. Знайдено кількісну оцінку для пониження частки резистентного збудника як за рахунок мінімізації конверсії звичайного збудника в мультирезистентний, так і інтенсифікації ізоляції інфікованих останнім. Просторовим шаблонам кластерів інфікованих різним типом збудника властива висока ступінь розшарування. Дослідження динаміки руху системи до стаціонарного стану, виявляє існування довгоживучих метастабільних кластерів інфікованих мультирезистентним збудником, сформованих із первинних зародків.

Практичне значення результатів роботи.

Запропонований математичний алгоритм верифікації ТБ із залученням вибору найінформативніших ознак діагностики захворювання, дозволив підвищити ефективність верифікації захворювання до 90.7% при первинному, та до 85.2% - при вторинному розвитку специфічного запалення. Запропонована метода діагностики ТБ достатньо інформативна для використання як на етапі первинної медико-санітарної допомоги, так і у профільному протитуберкульозному медичному закладі. Запропоновані методи аналізу застосовані до вибраних вікових категорій і вже практично використовуються у Львівському центрі легеневого здоров'я.

Розроблені епідеміологічні моделі можуть бути в подальшому адаптовані до опису поширення ТБ в конкретному регіоні, враховуючи наявні статистичні дані, просторовий

розподіл густоти населення та транспортні комунікації. З іншого боку, ТБ виявляє багато спільних рис із іншими вірусними чи інфекційними захворюваннями, зокрема: присутність безсимптомних хворих (як у вірусного захворювання, що спричинило COVID-19), за певних обставин – тривалий інкубаційний період (мононуклеоз, Ебола), відсутність імунітету (сезонний грип тощо). Тому моделі та методи аналізу, запропоновані в дисертації, за потреби – із певними модифікаціями, можуть бути застосовні до опису цього ширшого класу захворювань.

Аналіз змісту дисертаційної роботи.

У **першому розділі** «Особливості протікання та поширення туберкульозу та основи його моделювання» окреслений поточний стан поширеності та діагностики цього захворювання в Україні, наголошено на невідкладних проблемах. Виконано детальний виклад особливостей протікання ТБ – його форми, наявність невиявлених хворих, варіативність інкубаційного періоду, поширення резистентних до наявних антибіотиків носіїв. Ця інформація не лише подає медичний контекст проблеми, але складає інформативну основу для вибору оптимальних та адекватних методів і підходів до математичного моделювання як ефективної діагностики захворювання, так і моделей, що описують його поширення в спільнотах різного типу. Подано базову інформацію про загальні типи епідеміологічних моделей, такі як: компартментні моделі, моделі поширення на мережах, комп'ютерні моделі типу коміркових автоматів, як і необхідні напрямки їх адаптації для врахування специфіки протікання і поширення ТБ. Вказані особливості різних підходів, їх сильні і слабкі сторони, способи їх застосування.

У **другому розділі** викладено розробку та аналіз математичної моделі верифікації ТБ, яка враховує низку найінформативніших ознак діагностики цього захворювання. Дані отримані в результаті довготривалої клінічної практики у партнерстві із лікарями-фтизіологами. Усі ознаки ТБ розбито на групи: клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні та імунно-біологічні. Кожна ознака характеризується вагою, пов'язаною із її поширеністю в активно інфікованих ТБ. Сумарний зважений вклад від усіх однак визначає імовірність наявності у пацієнта захворювання. За твердженням дисертанта, розроблена методика діагностики первинного і вторинного ТБ, дозволила підвищити ефективність верифікації захворювання до 90.7% при первинному, та до 85.2% - при вторинному розвитку запалення. В роботі висвітлені особливості застосування розроблених методів діагностики для різних вікових категорій та проаналізовані результати, отримані на їх основі, для випадку Львівської області та в цілому, по Україні.

У **третьому розділі** до аналізу поширення ТБ застосована класична модель *SIS*, придатна для опису захворювань з нехтовно малим інкубаційним періодом та за відсутності імунітету. Порівняно з іншими роботами, дисертант виконав ґрунтовне порівняння компартментної реалізації цієї моделі і її реалізації на найпростішому геометричному графі у виді прямокутної ґратки із змінною кількістю сусідів, яка задається радіусом контактності. Модифікація радіусу контактності описує, в неявній формі, вплив мобільності популяції, зумовленої наявністю мережі соціальних контактів. Крім випадку постійного радіусу контактності (який відображає властивості випадкової мережі контактів), розглянутий також випадок, коли радіус контактності – випадковий для кожного індивіда в кожен момент часу (що відповідає ускладненню мережі в напрямку її безмасштабності). В роботі показано, що стаціонарні стани моделі *SIS* із випадковим радіусом контактності зводяться до випадку перенормованого постійного коефіцієнта контактності. Вивчені умови досягнення стаціонарного стану із повним подоланням захворювання, як і просторовий розподіл інфікованих індивідів. Встановлено існування низки режимів кластеризації та фрактало-подібну структуру кластерів при наближенні до стаціонарного розв'язку із повним подоланням захворювання.

В **четвертому розділі** проаналізована модель *SEIS*, як у компартментній, так і у ґратковій реалізації. Це дозволило включити до розгляду таку важливу особливість ТБ як варіативність інкубаційного періоду. В роботі вивчено особливості досягнення стаціонарного

стану моделі *SEIS* залежно від тривалості інкубаційного періоду та коефіцієнта контактності індивідів. Знайдено особливості для граничних випадків низької та високої густини заселеності та ТБ із коротким та довгим інкубаційним періодом. Для випадку коміркової реалізації моделі *SEIS* встановлено деталі кластеризації латентно- та активно-інфікованих індивідів та виявлено ефект периферійного розташування латентно-інфікованих індивідів у кластерах інфікованих індивідів. Наближення до стаціонарного стану за відсутності захворювання характеризується пористістю кластерів, які набувають фрактальної структури перед тим, як зникнути остаточно.

В **п'ятому розділі** вивчено ефект присутності резистентних збудників ТБ та досліджено способи мінімізації їх частки. З цією метою запропонована оригінальна модель *SICS*, яка, як і у попередніх випадках, реалізована як у компартментній, так і на ґратковій формі. Модель *SICS* включає додатковий тип хворих, інфікованих мультирезистентним збудником, який утворюється в результаті конверсії звичайного збудника. Крім конверсії, модель описує конкуренцію між двома типами збудників у популяції. Для випадку компартментної реалізації моделі отримано три стаціонарні стани: стан із відсутністю обох збудників, стан повної конверсії та стан із присутністю обох типів збудників. Аналітичний вираз, отриманий для частки інфікованих мультирезистентним збудником мінімізується або зниженням коефіцієнта конверсії, або посиленням інтенсивності лікування/ізоляції інфікованих мультирезистентним збудником. Для випадку ґраткової реалізації моделі *SICS* описані характерні просторові шаблони кластерів інфікованих різним типом збудника у різних режимах, досліджена динаміка руху системи до стаціонарного стану та рівень присутності метастабільних кластерів індивідів інфікованих мультирезистентним збудником.

Повнота викладу в наукових публікаціях за темою дисертації підтверджується представленням результатів у провідних закордонних та фахових періодичних виданнях та доповідях на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Г.І. Ільницький є автором та співавтором 27 наукових публікацій, зокрема; 9 наукових статей, де опубліковано основні результати дисертації (з них 2 в зарубіжних журналах, що індексовані в наукометричних базах Web of Science і Scopus), 9 тез та матеріалів конференцій, які засвідчують апробацію результатів роботи та 9 наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Анотація дисертації повністю відповідає її змісту, вона адекватно передає основні наукові результати дисертанта.

Довідка про результати перевірки роботи на академічний плагіат рукопису дисертації Г.І. Ільницького однозначно свідчить про **відсутність порушення академічної доброчесності**.

Зауваження до дисертації.

Дисертація Г.І. Ільницького справляє позитивне враження і має беззаперечну наукову і практичну цінність. Однак, ця робота не позбавлена недоліків, якими, на мою думку є такі:

1. У розділі 2 роботи доцільно формалізувати розроблені математичні підходи та алгоритми діагностики ТБ залежно від досліджуваних ознак та їх інформативності. Дисертаційна робота безперечно виграла б, якщо результати розділу 2 із клінічними даними ТБ були щільніше інтегровані з математичним моделюванням його поширення, яке розглянуто в розділах 3-5.
2. Дослідження впливу скінченного розміру системи на характер поширення інфекції досліджені лише для моделі *SEIS*, розділ 4. Було би більш послідовно, якщо аналогічне дослідження було виконано і для інших епідеміологічних моделей: *SIS* (розділ 3) і *SICS* (розділ 5). Зокрема, чи впливає розмір системи на критичний коефіцієнт виздоровності γ_c ?
3. Аналогічно до зауваження 2, вплив мобільності індивідів на поширення інфекції досліджений лише для моделі *SIS* (розділ 3). Зважаючи на цікаві результати стосовно

- ефектів цього впливу, отримані для цієї моделі, дисертант міг би виконати аналогічне дослідження і для інших моделей. Зокрема, чи впливатиме мобільність на характер конкуренції між звичайним і резистентним збудником у моделі *SICS* і наскільки важлива ізоляція обох типів інфікованих індивідів?
4. Незважаючи на виразно загальний характер епідеміологічної частини дослідження, з практичної точки зору було би інформативно спробувати оцінити параметри моделі (коефіцієнти контактності, виздоровності, конверсії збудників, тощо) для реальної ситуації, напр. Львівської області, і застосувати запропоновані моделі для опису наявних статистичних даних.
 5. Робота має низку граматичних неточностей, як і технічних недоліків, зокрема англійські позначення в низці графіків.

Висновок.

Однак, наведені зауваження не зменшують значимості отриманих наукових і практичних результатів і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації. Дисертація Ільницького Г.І. «Математичне моделювання епідеміологічних і клінічних проявів туберкульозу» є завершеною науково-дослідницькою працею, що має вагомим теоретичним і практичним значенням для галузі «Прикладна математика» і повністю відповідає вимогам МОН України №.40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до затвердження дисертації», Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019р, №.167), які висуваються до робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а здобувач Ільницький Г.І. **заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 113 «Прикладна математика»**

Офіційний опонент

доктор технічних наук, професор,
професор кафедри інформаційних технологій
Національного лісотехнічного університету

Я.І.Соколовський

