

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора технічних наук, професора кафедри транспортних технологій
Дніпровського національного університету залізничного транспорту імені
В.Лазаряна

Гери Богдана Васильовича

на дисертацію **Ільницького Григорія Івановича**

**«Математичне моделювання епідеміологічних та клініко-лабораторних
проявів туберкульозу»**

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 113 -
прикладна математика (галузь знань 11 – математика та статистика)

Актуальність теми дисертації та зв'язок з науковими планами і програмами. У сучасному світі існують загрози поширення інфекцій, що викликають серйозні захворювання. До невирішених питань системи охорони здоров'я відноситься наявність туберкульозу, що передається від хворих шляхом інфікування здорових людей. Важливо вміти ефективно виявляти носіїв інфекції, а також передбачати способи її передачі і запобігати поширенню захворювань. Для ефективного аналізу процесів, що супроводжують поширення інфекції застосовують їх математичне моделювання та обчислювальні методи. На сьогодні велика кількість публікацій присвячена цій проблематиці. Це дозволяє досліджувати вплив багатьох факторів на прояви і перебіг клініки інфікованих, допомагає в діагностиці відхилення показників від норми. При цьому може використовуватися комп'ютерна симуляція стохастичних процесів з врахуванням просторового розподілу і мобільності індивідів, наявності імунітету, регіональних особливостей протікання захворювань і рівня надання медичної допомоги та інші фактори. Незважаючи на велику кількість публікацій присвячених моделюванню поширення інфекційних захворювань різного типу, багато аспектів цього процесу залишилось поза увагою і потребують продовження наукових досліджень. Перед автором дисертаційної роботи постала міждисциплінарна задача – побудова математичних моделей і аналіз поширення інфікування туберкульозом у різних спільнотах з використанням при цьому багаторічної доказової бази клінічної медицини.

Надзвичайно важливо не лише спостерігати і долати захворювання, а передбачати його появу і прогнозувати перебіг інфікування заздалегідь для прийняття рішень з метою попередження несприятливих умов і математичне моделювання один з важливих засобів досягнення цієї мети.

Тому тема дисертації, що передбачає розробку математичних підходів для дослідження впливу мобільності та рівня контактності між індивідами, їх просторового розподілу на динаміку поширення захворювання, залежність процесу від тривалості інкубаційного періоду, вплив звичайного та мультирезистентного збудників є актуальною і практично значимою.

Актуальність дисертаційної роботи підтверджується також її виконанням в межах бюджетної науково-дослідної теми кафедри прикладної математики у Національному університеті "Львівська політехніка": "Розробка нових методів підвищення ефективності діагностики, лікування і профілактики ТБ легень у дітей та підлітків умовах впровадження ДОТС-стратегії в Україні шифр Т-1-07, № держреєстрації 0109U000024 (2009-2013 рр.)

Наукова новизна.

Наукова новизна роботи полягає у розвитку та застосуванні математично-модельних методів до пробабілістичної діагностики туберкульозу та дослідження його епідеміологічних та клініко-лабораторних характеристик залежно від особливостей спільноти і різновиду інфекції. А саме:

- розвинуто математичну модель пробабілістичної діагностики для раннього виявлення захворювання туберкульозом, що узгоджується з багаторічним клінічним досвідом і зважено враховує широкий спектр прямих та побічних ознак захворювання;
- запропоновано моделі інфікування туберкульозом у спільноті із заданим просторовим розташуванням індивідів та сукупністю характеристичних параметрів, пов'язаних із особливістю функціонування спільноти;
- проведено аналіз впливу мобільності на поширення туберкульозу та просторову кластеризацію інфікованих індивідів для моделі, що описує інфікування без інкубаційного періоду;
- досліджено динаміку поширення туберкульозу та просторовий розподіл інфікованих у моделі, що передбачає наявність латентного стану за умов різного ступеня інфікування та тривалості латентного стану;
- Вивчено особливості поширення звичайного та мультирезистентного до антибіотиків та встановлено умови пониження частки інфікованих індивідів мультирезистентним збудником, досліджено просторовий розподіл індивідів, інфікованих обома збудниками.

Практичне значення роботи. Отримані в дисертації результати на моделі діагностики для раннього виявлення туберкульозу мають практичне застосування і вже використовуються в умовах клініки. Запропоновані і досліджені моделі інфікування туберкульозом можуть бути використані для

передбачення динаміки поширення захворювання у компактних областях проживання індивідів, а також у перспективі – вдосконалені для опису випадків нерівномірного розподілу індивідів та врахування специфіки взаємодії між ними. Дослідження процесів інфікування і вилікування при різних значеннях параметрів розглянутих моделей, що залежать від соціальних умов індивідів, профілактики захворювань, стану надання медичної допомоги, дозволить використати їх результати при прийнятті управлінських рішень для вжиття упереджувачих заходів і проведення міроприємств, що зменшують поширення захворювання туберкульозом.

Аналіз змісту дисертації

Робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (171 бібліографічне найменування) та 1 додатку. Загальний обсяг дисертаційної роботи – 158 сторінок, з них 124 сторінки основного тексту, в тому числі 40 рисунків.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету та задачі досліджень, показано зв'язок із науковими програмами, планами, темами, висвітлено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів. Наведено відомості про апробацію роботи та публікації.

У першому розділі проведено огляд літературних джерел про клінічні особливості протікання туберкульозу, а також поширення і діагностику цього захворювання в Україні. Наведено математичну концепцію компартментного моделювання та коміркових автоматів, а також врахування при моделюванні специфічних особливостей туберкульозу, що дає можливість їх використання для постановки математичних задач для аналізу поширення цієї інфекційної хвороби. Відзначені переваги і недоліки розглянутих моделей та методів розв'язання відповідних задач.

У другому розділі розвинуті математичні засади верифікації туберкульозу. Використано реальні дані стосовно хворих на первинний і вторинний туберкульоз. Клінічні симптоми та лабораторні параметри властиві захворюванню, розбито на клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні та імунно-біологічні групи ознак, кожна з яких привносить зважений вклад у сумарний діагностичний бал. В результаті обширної клінічної практики встановлено ознаки, що вказують на захворювання та частоту їх наявності при первинному та вторинному туберкульозі, а також визначені діагностичні коефіцієнти, що використовувалися в алгоритмах верифікації. Верифікація проводилась з врахуванням вікових категорій (дітей, дорослих, підлітків).

Запропонована методика діагностики первинного і вторинного туберкульозу, спричинила підвищення ефективності верифікації захворювання і

застосовна як на етапі первинної медико-санітарної допомоги (поліклініка), так і в умовах профільного (протитуберкульозного) медичного закладу.

У третьому розділі досліджені записані раніше у першому розділі компартментна модель, що описує інфікування здорових індивідів та їх вилікування, та коміркова модель на геометричному графі. Кількість контактів індивідів та їх мобільність моделюється вибором радіуса контактності, їх комірковими переміщеннями та переходами індивідів з одного стану до іншого. Досліджено залежності частки інфікованих індивідів у стаціонарному стані від коефіцієнта виліковності при заданій фіксованій кількості контактних сусідів, а також коли кількість сусідів випадкова величина. Вивчено особливості просторового розподілу інфікованих індивідів та динаміки досягнення стаціонарного стану в залежності від параметрів неоднорідності заселеності та медичної забезпеченості спільноти. Встановлено наявність високого ступеня просторової кластеризації індивідів біля критичної точки моделі, тобто коли середня захворюваність прямує до нуля і суттєво залежить від типу і параметрів моделі. Ефект посилюється далі при розгляді моделі із випадковим розміром оточення.

У четвертому розділі розглядаються моделі динаміки протікання захворювання враховує латентний його період. У випадку компартментних моделей це зроблено шляхом введення у розгляд окремого класу латентно інфікованих індивідів, які не відіграють значної ролі у перенесенні інфекції, що характерно для туберкульозу. Знову отримуємо систему, аналогічну записаній раніше, нелінійних диференціальних рівнянь. Досліджені особливості поведінки моделі поблизу критичного значення коефіцієнта виліковності від тривалості (малий, проміжний і тривалий) інкубаційного періоду та коефіцієнта (високий коефіцієнт) інфікування індивідів. Вивчено структуру кластерів інфікованих індивідів, зокрема виявлено периферійне розташування латентно інфікованих особин у кластерах інфікованих індивідів.

У п'ятому розділі узагальнені епідеміологічні моделі, що розглядалися у розділах 3 та 4, на випадок присутності резистентної інфекції. Побудована компартментна модель, для випадку наявності як звичайних, так і резистентних збудників туберкульозу, і дана інтерпретація її параметрів. Здійснено аналіз стаціонарного стану у різних режимах інфікування і встановлено умови мінімізації частки інфікованих резистентним збудником серед загальної кількості хворих. Приведено результати комп'ютерної симуляції коміркової моделі. Показано ефекти пов'язані із конкуренцією між поширенням звичайного і резистентного збудників залежно від розміру сусідства. Вивчається динаміка та просторова кластеризація при поширенні захворювання із

звичайним та мультирезистентним збудниками. Описані характерні просторові шаблони кластерів інфікованих різним типом збудника у різних режимах, досліджено перехід системи до стаціонарного стану та рівень присутності метастабільних кластерів індивідів інфікованих мультирезистентним збудником.

У висновках окремих розділів та дисертації в цілому наведені основні теоретичні та практичні результати дослідження.

Додаток до дисертації містить текст програми для проведення описаних в роботі симуляцій.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій

З аналізу змісту дисертації можна зробити висновок, що сформульовані автором на основі проведеного дослідження **наукові положення достатньо обґрунтовані**, оскільки базуються на відомій методиці компарментного моделювання, методах коміркових автоматів, кластерного аналізу, методах аналізу стохастичних процесів. **Достовірність висновків та рекомендацій** дослідження забезпечується коректним застосуванням математичного апарату, адекватністю побудованих моделей, вдалою програмною реалізацією, детальним аналізом та практичним використанням результатів дисертаційної роботи.

Ефективність підходів розроблення нових математичних моделей підтверджена апробаціями на міжнародних наукових конференціях.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях

Основні результати дисертації достатньо повно відображені в 27 опублікованих наукових працях, з яких 9 статей – у періодичних спеціалізованих фахових наукових виданнях з технічних наук, з них 2 статті в іноземних періодичних закордонних виданнях, 9 публікацій у матеріалах і тезах міжнародних та національних конференцій, 9 праць, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Аналіз публікацій засвідчує, що вони відображають зміст усіх розділів дисертаційної роботи.

Дотримання вимог академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Ільницького Г.І. «Математичне моделювання епідеміологічних та клініко-лабораторних проявів туберкульозу» ознак академічного плагіату не виявлено. Виклад матеріалу дисертації супроводжується всіма необхідними посиланнями в тексті роботи на першоджерела та запозичення з праць інших дослідників.

Зауваження та дискусійні положення.

Дисертаційна робота в цілому виконана на належному науковому рівні, однак варто зупинитись на деяких дискусійних моментах.

1. Стосовно задачі для системи нелінійних диференціальних рівнянь (1.3) сказано, що розв'язок її в загальному вигляді неможливий, хоча одразу ж маємо посилання на роботу, де стверджується про отримання її точного аналітичного розв'язку. Зауважимо також, що перші два рівняння системи (1.3) дають можливість побудувати траєкторію у фазовому просторі (S,I) - (здорові, інфіковані), що дозволяє відслідкувати взаємні зміни їх значень, а також третьої невідомої системи, що відповідає набуттю імунітету, виходячи з їх балансу із загальною кількістю досліджуваних індивідів.
2. Скидається на те, що аналіз клінічних даних про захворювання туберкульозом, проведений у другому розділі, не дає можливості встановити параметри для компартментної моделі, а це є досить суттєвим для оцінки прогнозування захворювання в конкретних реальних умовах.
3. Перед записом алгоритмів, що описують коміркові моделі бажано більш детально висвітлити механізми, що спричиняють описувані процеси, а також оцінити параметри моделі. Тоді алгоритми стануть більш зрозумілими і передбачуваними. Використання підходу із застосуванням симуляцій зі спостереженнями виходу, також приводить до результату але вимагає більшої кількості варіантів обчислень для формулювання висновків.
4. На стор. 54 в описі задачі сказано, що «вздовж обох просторових осей накладено періодичні граничні умови». Про які саме умови йдеться? Задача не ставилась як крайова.
5. Рівняння (4.1) на стор. 73 не є незалежними. Визначити однозначно з них три невідомі можемо, якщо ще додати умову $S+I+E=1$, як це зроблено далі у п'ятому розділі.
6. В роботі присутні незначні стилістичні та граматичні помилки. Ряд позначень, що зустрічаються впродовж тексту не приведені у переліку умовних позначень. У списку літературних джерел трапляються відхилення у способі подання літератури.

Варто зазначити, що вказані зауваження не зменшують цінність отриманих результатів дисертації і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загальна оцінка дисертаційної роботи. Представлена до захисту дисертаційна робота Ільницького Г. І. «Математичне моделювання епідеміологічних та клініко-лабораторних проявів туберкульозу» є завершеною науково-дослідною працею, з вагомими теоретичними і прикладними результатами, та повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167), які висуюються до робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а здобувач Ільницький Григорій Іванович **заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії** з галузі знань 113 Прикладна математика.

Завідувач кафедри транспортних технологій
Львівської філії Дніпровського
національного університету залізничного
транспорту імені академіка В. Лазаряна,
доктор технічних наук, професор

Гера Б.В.

Підпис Гери Б. В. засвідчую.

Деком ф р т у ДНУ ЗСФ /Собалевська Ю.О./

