

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
Симаковой Надежды Алексеевны
на тему: «Математические методы совмещения биомедицинских микроскопических изображений»
по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация посвящена актуальной проблеме разработки совокупности математических методов совмещения микроскопических изображений, обеспечивающих реконструкцию биологической клетки от молекулярного уровня (криоэлектронной микроскопии) до уровня живой клетки или группы клеток (флуоресцентной микроскопии). Криоэлектронная микроскопия предполагает мгновенное замораживание клетки и использование толстых, относительно объекта реконструкции (молекулы, частицы), слоев, для их просвечивания под различными углами. Это делается с целью восстановить усреднением, по серии совмещенных зашумленных проекций, более четкий трехмерный образ молекулы. Без распознавания типа молекулы/частицы и трехмерного совмещения и выравнивания ее изображений это невозможно. Совмещение изображений флуоресцентной микроскопии, содержащих одну или много клеток на каждом кадре, позволяет наблюдать и исследовать движения и поведение клеток вплоть до обмена с окружающей средой, изменения их формы и процесса деления. Еще одна комплексная задача, это задача семантической сегментации клетки, которая способна детектировать положение внутри клетки ее органелл и субклеточных элементов. Задача решается на state-of-the-art уровне применением для сегментации модели искусственного интеллекта (ИИ) со слабой разметкой (то есть, только контура клетки), которая дрейфует от одного соседнего изображения к другому. В диссертации рассмотрен набор математических методов совмещения, полный для исследования таких биомолекулярных структур и механизмов, как

репликация и восстановление ДНК, устройство ядрышек и т.д. Актуальность такого решения трудно переоценить.

Диссертация содержит 104 страницы и состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы. Список литературы состоит из 80 наименований.

Во введении рассматривается актуальность работы, описаны основные цели и задачи работы, а также приводится краткое содержание работы с описанием разработанных методов.

Первая глава посвящена методам жесткого совмещения изображений криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ). Исследована задача выравнивания проекций частиц крио-ЭМ методами совмещения изображений. Приведен подробный обзор публикаций по данной теме. Предложены два метода совмещения, основанных на вычислении корреляционной функции и адаптированных для данных крио-ЭМ, отличающихся высоким уровнем шума. Каждый из предложенных алгоритмов совмещения подробно описан и исследован в отношении выбора значений гиперпараметров и оценки вычислительной сложности. Для метода, основанного на преобразовании Фурье-Бесселя, присутствует подробный вывод формулы корреляции, представленной через преобразование Фурье-Бесселя и его разложения по функциям Лагерра. Построена итоговая формула для дискретного вычисления интегралов. Наряду с реальными изображениями из открытого банка данных EMDB, в качестве данных для валидации и даже тестирования методов использованы синтетические данные, генерируемые с помощью предложенного в диссертационной работе метода синтеза изображений крио-ЭМ.

Во второй главе описаны методы нежесткого совмещения изображений, ориентированные на оценку движений клеточных и субклеточных структур по последовательностям изображений флуоресцентной микроскопии. Здесь совмещение изменяющейся внешней формы клеточной структуры позволяет реконструировать предыдущее положение внутриклеточных структур внутри

новой формы, а затем определить произошедшие изменения (поведение) внутриклеточных структур. Для решения этой задачи автором предложен нейросетевой метод. Метод обучен и протестирован на данных открытого доступа. Для сравнения с аналогами использованы метрики, основанные на вычислении расстояния между ключевыми точками, размеченными для каждого кадра последовательности. Для устранения необходимости разметки внутренней структуры клетки в каждом ее новом положении предложено использовать нейросетевой метод сегментации внутренней структуры клетки с использованием слабой разметки. При этом в качестве слабой разметки используются новые границы клетки, получаемые совмещением изображений клетки в процессе ее трекинга. В итоге для слабой разметки достаточно разметить только контуры (маску) клетки и только в ее начальном положении. Достаточно часто такая разметка может быть автоматизирована методом кластеризации. Сегментация внутренней структуры клетки внутри ее контура существенно облегчается. Такой подход позволяет получить более точные результаты сегментации и не увеличивает время предсказания результатов или сложность модели и может быть применен к любой нейросетевой модели. Эффективность подхода подтверждена призовым местом авторов в конкурсе Cell Tracking Challenge.

В третьей главе приведено описание программного комплекса, созданного в рамках диссертационного исследования, включающее в себя основные программные модули, представленные для реализации.

В Заключении сформулированы основные результаты работы.

Научная и практическая значимость работы состоит в разработке системно полной совокупности математических методов совмещения микроскопических изображений, обеспечивающих реконструкцию и исследование биологической клетки от молекулярного уровня (криоэлектронной микроскопии, крио-ЭМ) до уровня живой клетки или группы клеток (флуоресцентной микроскопии). Разработанные методы могли бы войти в состав библиотек языка Python.

Достоверность результатов гарантирована проведением воспроизводимых вычислительных экспериментов на синтезированных и реальных биомедицинских микроскопических данных. В работе также представлено сравнение разработанных методов с другими подходами на общедоступных данных. Промежуточные результаты прошли проверку на конференциях и в журнальных публикациях.

Основные результаты работы опубликованы в 7 статьях, из них 4 работы в журналах WoS, Scopus, и в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности 1.2.2.

Работа представляет полное и обоснованное исследование представленных методов совмещения биомедицинских микроскопических данных. Автор сочетает как классические математические методы совмещения изображений, так и подходы, основанные на применении нейронных сетей. Представленные методы обладают новизной и имеют широкие перспективы практического применения в биомедицине, как и возможностью адаптации к смежным задачам. Особый интерес представляет метод сегментации с использованием слабой разметки, позволяющий обучать нейросетевые модели без использования экспертной разметки или с небольшой ее долей.

К тексту диссертации есть следующие замечания:

1. На рисунке 16 на стр. 41 шкала значений метрики SNR не соответствует значениям, описанным в тексте.
2. В первой главе отсутствует сравнение предложенных методов с существующими программными комплексами (CryoSPARC, RELION и др.). Присутствует только сравнение с отдельными методами: с итерационным методом и методом, улучшение которого предложено в работе.
3. Во второй главе для нейросетевого метода нежесткого совмещения приведены результаты тестирования (стр. 64) только

для данных, где на объекте с помощью лазера сделаны линии для определения траектории клетки и возможности тестирования методов совмещения на таких последовательностях. Для полной картины эффективности метода стоило добавить тестирование на флуоресцентной микроскопии без разметки ключевых точек.

Вместе с тем, указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, и оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Симакова Надежда Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент:

доктор технических наук,

профессор кафедры высокопроизводительных вычислений и системного программирования

Института информационных технологий, математики и механики

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский

государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

руководитель лаборатории Компьютерной графики и мультимедиа

соруководитель магистерской программы «Искусственный интеллект»

Турлапов Вадим Евгеньевич

18.12.23

Контактные данные:

тел.: +7(903)0408401, e-mail: vadim.turlapov@itmm.unn.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

05.01.01 – Инженерная геометрия и компьютерная графика

Адрес места работы:

603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Национальный исследовательский Нижегородский

государственный университет им. Н.И. Лобачевского,

Институт информационных технологий, математики и механики

Тел.: (831) 462-33-20; e-mail: unn@unn.ru



Подпись

Турлапова В.

Ученый секретарь ИТММ

Черноморская

62-30-21