

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»

Актуальность. Диссертационная работа Симаковой Надежды Алексеевны посвящена проблеме обработки и анализа биомедицинских изображений. Эта проблема обладает высокой научной и практической значимостью. Научная значимость вытекает из возможности получения новых знаний из больших массивов данных, которые невозможно обрабатывать или анализировать в ручном режиме. Практическая значимость вытекает из непосредственного и повсеместного применения анализа биомедицинских изображений в здравоохранении для постановки диагноза и назначения лечения.

Структура работы. Диссертационная работа Симаковой Н.А. состоит из введения, трёх глав, заключения, списка литературы и отдельно списка публикаций.

Во введении работы последовательно описаны сферы применения методов совмещения изображений, различные виды совмещения, а также рассматриваются основные типы биомедицинских микроскопических данных, для которых необходимо решить задачу совмещения.

В первой главе работы основное внимание уделено жестким методам совмещения для криоэлектронной микроскопии одиночных частиц. Данная технология позволяет строить трехмерную модель молекулы биологического образца по его двумерным проекциям, полученным в результате исследования образца в электронном микроскопе при криогенных условиях. Поскольку

микроскопические данные обладают низким отношением сигнала к шуму, качество изображений двумерных проекций, используемых в построении трехмерной модели, оставляет желать лучшего. Используя методы совмещения, берут много одинаковых проекций одной пространственной ориентации и выравнивают их относительно выбранного изображения. Затем, усредняя выровненные изображения частиц, можно получить изображение проекции с более высоким отношением сигнала к шуму и, таким образом, улучшить точность построенной трехмерной модели. Методы совмещения, описанные в данной главе, решают эту задачу. Основное отличие предложенных методов в том, что они адаптированы к сильно зашумленным данным и позволяют обработать много данных за короткий промежуток времени. Описанные подходы решают задачу жесткого совмещения, где для выравнивания изображений требуется найти угол поворота и вектор смещения объекта интереса. Также предложен метод синтеза двумерных и трехмерных данных для тестирования и сравнения методов совмещения.

Вторая глава диссертационной работы посвящена методам нежесткого совмещения клеточных структур. Такие методы применяют в исследованиях, где объекты интереса – живые клетки, которые двигаются и изменяют свою форму с течением времени. В данной главе рассматриваются методы, основанные на глубоком обучении и применении сверточных нейронных сетей к микроскопическим данным. Один из методов решает проблему совмещения последовательностей клеточных структур для компенсации глобального движения клеток. Это нужно для анализа локального движения клеточных структур. Предложенный метод основан на применении архитектуры сверточной нейронной сети U-Net. Еще один метод, описанный в данной главе, использует совмещение изображений для обучения нейронной сети в задаче сегментации, где исходные данные имеют слабую или неполную разметку, т.е. маски сегментации имеются не для всех объектов на изображении. Применение методов совмещения позволяет дополнить разметку недостающими масками и, таким образом, улучшить качество

сегментации. Предложенный метод был использован для сегментации частиц в задаче трекинга клеток и показал свою эффективность. Результаты работы метода были отправлены на конкурс Cell Tracking Challenge, организованный научным сообществом, и метод вошел в тройку лидеров для одного из набора данных.

В третьей главе диссертационной работы приведено описание программной реализации методов, предложенных в предыдущих главах. Для разработки и реализации методов совмещения использовались языки программирования Matlab и Python3, а также были использованы различные библиотеки для обработки изображений, математических операций, и библиотеки для организации глубокого обучения.

Предложенная работа охватывает различные области применения математических методов совмещения для биомедицинских микроскопических данных. В рамках каждой главы присутствует обзор литературы, описывающей существующие подходы. Для каждого из предложенных методов проведены эксперименты на наборах данных из открытого доступа, а также сделано сравнение предложенных подходов с другими методами.

Научная новизна. В работе получены следующие новые научные результаты:

- Разработаны четыре новых метода совмещения изображений криоэлектронной микроскопии (корреляционный, быстрый метод на основе преобразования Фурье-Бесселя, проекционный и быстрый проекционный методы). Эти методы показывают превосходство как по точности, так и по скорости над существующими.
- Разработан метод генерации синтетических наборов данных криоэлектронной микроскопии одиночных частиц и криоэлектронной томографии, которые использовались для проведения сравнений алгоритмов совмещения изображений и могут быть использованы другими исследователями в схожих задачах. Ключевое преимущество

синтетических наборов данных над реальными – известные параметры эталона, что позволяет использовать их для достоверной оценки точности различных методов совмещения изображений и реконструкции формы частиц.

- Разработан новый метод нежёсткого совмещения последовательностей флуоресцентной микроскопии на основе нейросетевых моделей. Предложенный метод превосходит существующие методы по точности.
- Разработан новый метод сегментации клеток на изображениях с использованием слабой разметки на основе совмещения изображений. Метод занял 3 место на известном конкурсе «Cell Tracking Challenge», что является сильным результатом и демонстрирует его высокую научную значимость.

Достоверность полученных результатов определяется проведенными для предложенных методов и алгоритмов теоретическим обоснованием, вычислительными экспериментами и комплексным сравнением с существующими методами. Выносимые на защиту результаты опубликованы в 7 работах, из них 2 журнальные статьи, 4 работы, опубликованные в сборниках трудов, и 1 работа, представленная в виде тезисов в сборнике конференции. Из всего списка публикаций 3 работы индексируются в базе данных Web of Science, 1 работа индексируется в базе данных Scopus.

Практическая значимость работы обусловлена следующими положениями:

1. Диссертационная работа посвящена крайне важной проблеме в современной науке и здравоохранении, анализу и обработке биомедицинских изображений.
2. Разработанные в диссертационной работе методы были реализованы в виде открытого программного комплекса совмещения биомедицинских микроскопических изображений.

Недостатки и замечания по диссертационной работе.

1. На рис. 23 (стр. 51) представлены визуальные сравнения реального и синтезированного объекта криоэлектронной томографии. Симакова Н. А. утверждает, что разработанный метод позволяет получить синтетические данные, близкие по структуре к данным полученным при криоэлектронной томографии. Однако на приведённом изображении разница между реальным и синтезированным объектом видна невооружённым глазом. Например, у реальной частицы имеются хорошо заметные зубчики и дырка в середине цилиндра. Ни того ни другого на изображении синтетического объекта нет. С одной стороны, имея современные средства задания поверхностей (программные средства 3D моделирования), либо используя процедурные модели компьютерной графики можно было бы добиться куда лучшего совпадения, в точности повторив геометрическую форму реальной частицы. С другой стороны, из диссертации не очень понятно насколько это нужно делать (например, нужно ли моделировать частицы различной формы, невыпуклые частицы, или достаточно только цилиндрической формы) и каков критерий похожести реальных и синтетических данных. Грубо говоря, непонятно почему сравнение, проведённое на представленных синтетических данных в таблице 2 (стр. 38) и рис. 13–17 должно быть также актуально и для реальных данных. Хотя в диссертации имеется подтверждение эффективности работы на реальных данных (стр. 44 и рис 18), по ходу прочтения его трудно связать со сравнением на синтетических данных.

2. Во второй главе к таблице 3 (стр. 67) не хватает графической визуализации сравнений предложенного метода с существующими. Кроме того, поскольку таблица повернута, воспринимать материал в ней становится неудобно при прочтении текста работы. Лучше было бы разбить эту таблицу на 3 отдельные таблицы для 3 типов примитивов.

Заключение. Указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования и не влияют на

общую положительную оценку работы. Научные положения, выводы и результаты работы являются обоснованными. Результаты работы полно представлены в публикациях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа «Математические методы совмещения биомедицинских микроскопических изображений» 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, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Считаю, что 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:

кандидат физико-математических наук,
научный сотрудник лаборатории компьютерной графики и мультимедиа
факультета Вычислительной математики и кибернетики
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова».

Фролов Владимир Александрович



Контактные данные:

E-mail: vladimir.frolov@graphics.cs.msu.ru, тел.: +7 (916) 811-45-65

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

05.13.11 – «Математическое и программное обеспечение вычислительных
машин, комплексов и компьютерных сетей»

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52,

ФГБОУ ВО Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова,

факультет Вычислительной математики и кибернетики.

тел.: +7 (495) 939-30-10; e-mail:cmc@cs.msu.su

Подпись сотрудника МГУ имени М.В. Ломоносова
В.А.Фролова удостоверяю:



Подпись удостоверяю
Зедущий специалист по кадрам

Т.Г. Коваленко