

## **ВИСНОВОК**

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертації Карсвої Валерії Віталіївни  
на тему «**Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій  
регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування**»,  
яка подається на здобуття ступеня доктора філософії  
з галузі знань 11 – «Математика» за спеціальністю 113 – «Прикладна  
математика»

### **1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи.**

Здобувачка Карсва Валерія Віталіївна виконала у повному обсязі Індивідуальний план виконання освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії. Освітня програма в обсязі 58 кредитів ECTS виконана у повному об'ємі. Вона успішно склала наступні дисципліни:

- залік з навчальної дисципліни «Філософські засади та методологія наукових досліджень» (97 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Іноземна мова для аспірантів (англійська)» (88 балів);
- залік з навчальної дисципліни «Організація наукових досліджень» (95 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Сучасні методи і підходи прикладної математики» (100 балів);
- залік з навчальної дисципліни «Практикум з математичного і комп'ютерного моделювання» (100 балів);

- залік з навчальної дисципліни «Основи методики викладання математичних дисциплін у закладах вищої освіти» (95 балів);
- залік з навчальної дисципліни «Науково-педагогічна практика» (100 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Алгоритми в науці про дані» (100 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Сучасні обчислювальні методи механіки» (98 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Глибоке машинне навчання» (95 балів);
- іспит з навчальної дисципліни «Математичне моделювання з Python» (100 балів).

Всі заплановані види робіт були виконані своєчасно. Здобувачка освіти плідно співпрацювала з науковим керівником протягом усього терміну навчання.

## **2. Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Сучасна біологія та медицина все більше спираються на математичні методи й моделювання, які відкривають нові горизонти для аналізу даних, пояснення спостережуваних явищ, прогнозування поведінки біологічних систем і виявлення нових закономірностей у їх функціонуванні. Цей потужний інструментарій дозволяє отримувати як теоретичні, так і прикладні результати, що мають значний потенціал для розв'язання актуальних проблем у різних галузях науки.

Однією з ключових невирішених проблем біології та медицини є з'ясування принципів і механізмів, які регулюють біологічні процеси відновлення та підтримання функціональності органів і тканин організму. Особливий інтерес становить дослідження цих механізмів у контексті розвитку та старіння організму протягом його життєвого циклу.

Печінка займає центральне місце серед органів завдяки своїй унікальній здатності до регенерації, що робить її ідеальним об'єктом для математичного моделювання. Побудова математичних моделей, які точно описують процеси регенерації печінки, є важливим кроком для вирішення фундаментальних завдань біології, а також для створення практичних рішень у регенеративній медицині.

На сьогодні існує чимало математичних моделей, які описують функціонування та регенерацію печінки на різних рівнях деталізації. Значний внесок у їх розвиток зробили міжнародні флагманські проекти: HepatoSys/HepatoSys2 (2004-2009), Virtual Liver (2010-2015), LiSyM (2016-2020).

Попри досягнення, наявні моделі лише частково охоплюють правила та механізми регуляції процесів регенерації печінки. Це обумовлено сучасними обмеженнями біологічних експериментів, через які багато ключових молекулярних процесів залишаються невидимими для дослідників. Як наслідок, при створенні моделей доводиться використовувати численні гіпотези, які потребують додаткового експериментального підтвердження.

Одним із перспективних підходів до вирішення проблеми є гіпотеза, що механізми регуляції процесів регенерації сформувалися в ході еволюції на основі розв'язання задачі оптимізації. Вивчення цієї гіпотези відкриває можливості для розробки нових математичних моделей, які будуть точніше відображати природні процеси.

**Мета і завдання дослідження.** Метою даної дисертації є моделювання процесів регенерації печінки і дослідження методів знаходження оптимальних стратегій регенерації печінки.

Основні завдання дисертаційного дослідження:

1. Побудувати математичну модель процесів регенерації печінки, яка достатньо точно відображає процеси динамічного гомеостазу печінки в біологічних експериментах.
2. Визначити критерій оптимальності стратегії процесів регенерації печінки.



3. Описати методи адаптивного динамічного програмування для розв'язання задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності стратегії процесів регенерації печінки.

4. Написати програмне забезпечення, що розв'язує задачу пошуку верхньої оцінки оптимальності стратегії процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування.

5. Порівняти отримані результати чисельних розрахунків з відомими результатами біологічних експериментів.

#### **Об'єкт та предмет дослідження.**

Об'єкт дослідження – правила й механізми регуляції процесів регенерації печінки, моделювання даних процесів.

Предмет дослідження – критерій оптимальності стратегії процесів регенерації печінки.

#### **Методи дослідження.**

У роботі використовуються сучасні методи глибокого машинного навчання, зокрема навчання з підкріпленням (адаптивне динамічне програмування), яке було застосовано для розв'язання задач оптимізації. Крім того, залучалися класичні обчислювальні підходи, такі як методи дискретної математики для побудови математичної моделі процесів регенерації печінки, алгоритмізація і моделювання для створення програмного коду, а також методи комп'ютерного експерименту для емпіричної перевірки й підтвердження адекватності отриманих результатів. Поєднання сучасних технологій штучного інтелекту з традиційними математичними й обчислювальними методами забезпечило комплексний підхід до аналізу і моделювання процесів регенерації печінки.

### **3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі прикладної математики факультету математики і інформатики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна у відповідності до тематики пріоритетних досліджень кафедри та в рамках Науково дослідної роботи "Оптимальне керування, стійкість і стабілізація динамічних систем складної природи" (№ держреєстрації 0119 U 002530).

### **4. Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна.**

Особистий внесок дисертантки в отриманні наукових результатів та їх новизна полягає у наступному:

#### *1. вперше:*

- розроблено математичну модель, яка враховує динаміку практично всіх типів клітин печінки. Модель дозволяє більш точно описати процеси регенерації органу, деталізуючи поведінку клітин і їхню взаємодію. Запропонована модель враховує різноманітні клітинні стани, зокрема гіперплазію, поліплоїдність, бінуклеацію, некроз та апоптоз;

- зроблено програмне забезпечення, що розв'язує задачу знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки;

#### *2. удосконалено:*

- алгоритми навчання з підкріпленням для моделювання нестационарних систем;

- модифіковані алгоритми навчання за стратегіями керування і за значеннями, що дозволяє описати складну динаміку процесів регенерації печінки в умовах мінливого токсичного впливу;

*3. набули подальшого розвитку:*

- методи адаптивного динамічного програмування. Вони були спеціально адаптовані для задач оптимізації в системах з обмеженою функцією вартості. Це дозволило врахувати еволюційно сформовані механізми регуляції процесів підтримання гомеостазу печінки та їх оптимізацію.

**5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.**

Обґрунтованість та достовірність наукових результатів, одержаних Карєвою В.В., при проведенні дослідження за темою дисертаційної роботи, забезпечується використанням фундаментальних підходів та методів в обчислювальній і математичній біології. Основні результати дисертаційного дослідження опубліковані в індексованих наукових журналах та доповідалися на міжнародних наукових конференціях. Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими.

**6. Наукове, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.**

Результати цього дослідження сприяють поглибленню розуміння механізмів регуляції регенераційних процесів у печінці на клітинному рівні. Розроблена математична модель уперше враховує динаміку практично всіх типів клітин печінки та їхні функціональні стани, такі як гіперплазія, апоптоз і некроз. Застосування адаптивного динамічного програмування дозволило сформулювати новий підхід до оптимізації процесів регенерації, який базується на еволюційно сформованих принципах самоорганізації.

Результати дослідження мають широкий спектр практичного застосування у біології, медицині та обчислювальному моделюванні:



- *Удосконалення медичних підходів до регенерації печінки.* Розроблена модель дає змогу прогнозувати процеси відновлення органу після резекції, трансплантації чи токсичного пошкодження. Це дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії, зокрема визначати оптимальні дози та час введення препаратів, що стимулюють регенерацію.

- *Моделювання та оцінка впливу токсичних речовин.* Модель дозволяє аналізувати вплив екзотоксинів і ендотоксинів на регенерацію печінки, що має значення для фармакології, токсикології та розробки безпечних доз ліків.

- *Адаптація до інших органів.* Розроблений підхід може бути адаптований для моделювання регенераційних процесів у таких органах, як нирки, легені тощо, що відкриває можливості для міждисциплінарного застосування.

- *Розробка програмних засобів.* Створене програмне забезпечення може використовуватися в освітніх та наукових цілях для вивчення регенерації органів у реальному часі.

## **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.**

Матеріали дисертаційної роботи опубліковано в 9 наукових працях, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, 5 праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

#### *Публікації у наукових фахових виданнях України:*

1. Karieva V.V., Lvov S.V.. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation. Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics". 2018. Vol. 87. P. 29–41.

Keywords: mathematical model, liver regeneration, homogeneous approximation

DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03

URL: [https://periodicals.karazin.ua/mech\\_math/article/view/11603/11115](https://periodicals.karazin.ua/mech_math/article/view/11603/11115)

*(Особистий внесок: побудова математичної моделі. Було розроблено рівняння динаміки різних функціональних клітин печінки на основі рівняння Лотки-Вольтерра.*

*Особистий внесок Львова С. В.: пояснення процесів регенерації печінки з біологічної точки зору.)*

2. Karieva V.V., Lvov S.V., Artyukhova L.P.. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics". 2020. Vol. 91. P. 36–44.

Keywords: mathematical model; liver regeneration; numerical experiment

DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03

URL: [https://periodicals.karazin.ua/mech\\_math/article/view/16041/14903](https://periodicals.karazin.ua/mech_math/article/view/16041/14903)

*(Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.*

*Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження біологічних гіпотез, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.*

*Особистий внесок Артюхової Л.П.: перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.)*

3. Карева В.В., Львов С.В. Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка». 2023. Том 97. С. 41–58.



Ключові слова: математична модель регенерації печінки; часткова гапатектомія; динамічне програмування; критерій оптимальності

DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04

URL: [https://periodicals.karazin.ua/mech\\_math/article/view/21598/20328](https://periodicals.karazin.ua/mech_math/article/view/21598/20328)

*(Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, критерію оптимізації, а також чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.*

*Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження чисельних експериментів у відповідності з існуючими біологічними експериментами, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.).*

4. Карєва В.В., Львов С.В. Методи адаптивно динамічного програмування для визначення оптимальної стратегії регенерації печінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка». 2024. Том 99. С. 22–35.

Ключові слова: динамічне програмування; оптимальне керування; навчання з підкріпленням

DOI: 10.26565/2221-5646-2024-99-02

URL: [https://periodicals.karazin.ua/mech\\_math/article/view/23443/21748](https://periodicals.karazin.ua/mech_math/article/view/23443/21748)

*(Особистий внесок здобувача: модифікація алгоритмів навчання з підкріпленням для побудованої нестационарної системи: за стратегіями керування та за значеннями.*

*Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження методу адаптивного динамічного програмування, концептуалізація, перевірка результатів).*

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Карєва В. В. Математична модель процесів регенерації печінки в однорідному наближенні. Збірник тез доповідей XII Міжнародна науково-

практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях», Харків. 2017. с. 17.

6. Карєва В. В. Регуляція процесів регенерації печінки організму, як розв'язання задач оптимального керування. Збірник тез доповідей XIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях", Харків. 2018. с. 35.

7. Karieva V., Lvov S. Representation of the organs' and tissues' regeneration processes, as a solution of some optimal control problems, the criteria and methods of which are derived from the biological principles of evolutionary developmental biology. In: Book of Abstracts of the 3rd International Conference "Differential Equations and Control Theory". Kharkiv. 2018. p. 27.

8. Karieva, V., Lvov, S.: The identification of the rules processes' regulation during restoration (regeneration) of dynamic homeostasis by methods of Adaptive Dynamic Programming. In: Book of Abstracts of the 5th International Conference "Differential Equations and Control Theory". Kharkiv. 2021. p. 22.

9. Карєва В.В., Львов С. В. : Ідентифікація правил регуляції процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування. Збірник тез доповідей XVIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях". Харків. 2024. с. 34.

Результати дисертаційної роботи повністю відображено в публікаціях.

#### **8. Дотримання академічної доброчесності.**

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі [Strikeplagiarism.com](http://Strikeplagiarism.com)) встановлено, що



дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

#### **9. Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дослідження було викладено та обговорено на таких конференціях:

1. XII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 25–26 квітня, 2017. (Форма участі у конференції: очна.)

2. XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 16–17 березня, 2018. (Форма участі у конференції: очна.)

3. The 3-rd International Conference «Differential Equations and Control Theory» (DECT 2018), Kharkiv, Ukraine, September 25-27, 201/. (Форма участі у конференції: очна.)

4. The 5-th International Conference «Differential Equations and Control Theory» (DECT 2021), Kharkiv, Ukraine, September 27-29, 2021. (Форма участі у конференції: онлайн.)

5. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 10–11 травня, 2024. (Форма участі у конференції: онлайн.)

#### **10. Оцінка структури, мови та стилю дисертації.**

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступно для сприйняття. Дисертація написана науковим стилем мовлення, структура дисертації



відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої Ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

**11. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.**

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Каревої В. В. «Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування» повністю відповідає спеціальності 113 – Прикладна математика. Здобувачкою повністю виконано освітню та наукову складову третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти.

**12. Результати обговорення та проведення презентації. Рекомендація дисертації до захисту.**

Здобувачка представила основні результати своєї дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри прикладної математики факультету математики і інформатики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна щодо попередньої експертизи дисертації (витяг з протоколу № 2 від 28 січня 2025 р.) у формі презентації та наукової дискусії після її завершення. На даному засіданні були присутні 10 співробітників кафедри прикладної математики, 2 запрошених співробітники з інших установ, а також аспіранти і студенти кафедри прикладної математики. Всього

було 18 присутніх, із яких 6 докторів наук та 6 кандидатів наук. Дисертантці було задано 14 питань, на які вона надала вичерпні відповіді. Також виступили 11 науковців, які позитивно відізначили дисертаційне дослідження Каревої В.В.

У рамках цього розширеного засідання було ухвалено одногосно (10 голосів) рекомендувати дисертаційну роботу здобувачки Каревої Валерії Віталіївни «Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування» до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 11 – «Математика» за спеціальністю 113 – «Прикладна математика».

Результати відкритого голосування:

«за» – 10,

«проти» – 0,

«утримались» – 0.

Доктор фізико-математичних наук,  
доцент, професор кафедри  
прикладної математики  
Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна



Світлана ІГНАТОВИЧ