

Экспертиза диссертации

Автор: Киселев Илья Николаевич

Название: Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системы человека

Объект исследования: подходы и инструментарий для работы с моделями сложных биологических систем, таких как сердечно-сосудистая система (ССС) человека, путем разделения их на связанные подмодели и создания комплексных моделей путем объединения различных частных моделей, разработанных различными авторами с использованием различных математических формализмов.

Поставленная в работе цель: разработка программного обеспечения для создания модульных иерархических моделей биологических систем, а также численных алгоритмов для расчетов как в случае модулей с одинаковым математическим формализмом, так и в общем случае, тестирование разработанного ПО и апробирование на примере создания модульной модели ССС человека.

Методы исследования: для формального описания моделей используется подход визуального моделирования, при этом определяется нотация и формальные правила построения модели. Методы численного расчеты опираются на подходы агентного моделирования и алгоритмы решения задачи Коши Адамса и Гира. В качестве стандарта описания моделей биологических систем используются язык разметки SBML (Systems Biology

Graphic Notation) и графическая нотация SBGN (Systems Biology Graphic Notation). В качестве основы в работе использовалась написанная на языке программирования Java платформа для визуального и формального описания биологических систем BioUML.

Обзор литературы: Обзор литературы достаточно полный и содержит 149 ссылок на литературные источники, как классические работы, так и современные. Обзор покрывает все основные моменты, связанные с темой работы.

Основные результаты:

1. Разработан способ формального описания модульных моделей биологических систем, включающий нотацию для графического представления таких моделей в виде блочных диаграмм.
2. Разработан алгоритм трансформации модульной модели в модель, включающую обыкновенные дифференциальные уравнения с мгновенными событиями (пороговыми нелинейностями) для случая, когда все модули используют тот же самый формализм. Результирующая модель пригодна для численных расчетов стандартными методами.
3. Разработаны алгоритмы отображения модульной модели в формат SBML и обратно.
4. Разработан алгоритм численных расчетов на основе принципов агентного моделирования для случая модульных моделей с различным математическим формализмом модулей.
5. Разработан программный модуль для платформы формального и визуального описания биологических систем BioUML, реализующий разработанные методы и алгоритмы.

6. Создана новая комплексная модульная модель ССС человека, включающая сердце, артериальное дерево из 55 крупнейших сосудов и регуляцию водно-солевого баланса почкой. Модель протестирована, показана ее работоспособность, адекватность и способность воспроизводить некоторые специфические режимы (солевая нагрузка, диета, физическая нагрузка, пережатие артерий). Проведена валидация части модели на клинических данных.

Публикация результатов: Результаты опубликованы в четырех статьях в международных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. В двух из них автор диссертации является первым автором, что в традиции биологических наук свидетельствует о том, что основная часть работы выполнена соискателем. В одной из двух оставшихся авторы расположены в алфавитном порядке. Результаты работы также опубликованы в учебном пособии для Новосибирского Государственного Университета. Кроме того, работа была представлена на российских и международных конференциях: IX, XI и XII международных конференциях по системной биологии ICSB (Гетеборг, Швеция, 2008; Эдинбург, Шотландия, Великобритания, 2010; Хайдельберг, Германия, 2011); VIII международной конференции по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии BGRS (Новосибирск, 2012); международной конференции по современным проблемам математики, информатики и биоинформатики, посвященной 100-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Алексея Андреевича Ляпунова (Новосибирск, 2011); школе молодых ученых «Биоинформатика и Системная биология» (Новосибирск, 2012); семинаре «Информационные и вычислительные технологии в медицине» (Новосибирск, 2012, 2013); международный семинаре «From virtual cell to virtual human and virtual

patient» (Новосибирск, 2012); международной конференции по биомедицинской инженерии и компьютерных технологиях SIBIRCON (Новосибирск, 2015).

Заключение: Исследование выполнено на высоком научном уровне, самостоятельно, достаточно полно опубликовано. Тема исследования полностью соответствует специальности «математическая биология, биоинформатика» и соответствует профилю Совета.

Председатель комиссии

д.ф.-м.н. В.А. Любецкий

Члены комиссии

д.ф.-м.н. М.А. Ройтберг

д.ф.-м.н. В.Ю. Макеев

Москва, 06 октября 2016 г.