

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
КОЛПАКОВА ФЕДОРА АНАТОЛЬЕВИЧА

на тему «Компьютерное моделирование биологических систем
и анализ биомедицинских данных»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика»

Современные методы и технологии высокопроизводительного и глубокого анализа характеристик живых систем, от одноклеточных организмов до человека, на различных масштабах, позволили перейти к новому - системному уровню исследования механизмов их функционирования, предполагающему интеграцию многомасштабных и мульти-физических данных в единое количественное описание на основе математических моделей.

Большие данные, которые генерируются в результате геномных исследований ставят задачу разработки эффективных биоинформационных и компьютерных методов для получения знаний о системных механизмах реализующих функцию генов в живых организмах. Целью диссертационной работы является разработка информационных технологий моделирования широкого круга актуальных задач системной биологии и медицины. Задачи исследования включали весь спектр вопросов, связанных с разработкой методологии и технологии моделирования сложных биомедицинских систем: 1) композиция различных моделей в «глобальное описание» в рамках блочного подхода, 2) программная реализация соответствующего инструментария, 3) сопряжение с существующими базами молекулярно-генетических данных, 4) проблемно-ориентированная имплементация модульного подхода для различных задач биомедицины, 5) построение «цифрового» образа пациента.

В автореферате диссертации информативно представлено состояние современных исследований в области разработки математических и компьютерных технологий, используемых в современной системной биологии, обозначена их фрагментированность и обоснована необходимость их дальнейшего развития в рамках целостного подхода, основанного на интеграции больших данных моделей и знаний. Соискателем представлена многокомпонентная исследовательская работа по созданию архитектуры компонент уникального программного комплекса BioUML. Впечатляют спектр компетенций, которыми владеет автор, необходимых для реализации данного комплекса.

В автореферате приводятся примеры разработки на основе программного комплекса BioUML многокомпонентные модели самых разнообразных по масштабу и сложности организации систем биологии и медицины, от молекулярно-генетических до организменных и эпидемиологических. При этом, эффективно решена задача визуализации и

анализа результатов омиксных исследований и сопряжение комплекса с имеющимися базами геномных данных.

Следует отметить, что при построении интегративных моделей в качестве «элементарных» модулей могут использоваться математические описания различной природы, включая континуальное и дискретное представление систем, стохастическое и детерминистическое рассмотрение, и численные методы идентификации параметров по данным наблюдений.

Несомненный интерес представляют разработанные высокоразмерные модели регуляции апоптоза клеток, распространения инфекции SARS-CoV-2 в популяции, а также регуляции артериального давления у человека. Последняя модель заслуживает особого внимания, поскольку является мульти-физической по природе, и дополнена системой уравнений фармакодинамики существующих лечебных препаратов. На её основе впервые построена цифровая модель виртуального пациента, которую можно использовать для проектирования эффективных пациент-ориентированных режимов комбинированной терапии.

Разработанный программный комплекс может быть использован в задачах системной иммунологии, в частности, при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными и приобретенными отклонениями в функционировании иммунной системы (аутоиммунные заболевания, развитие опухолевых процессов, неблагоприятное течение инфекций).

Результаты исследований, представленные в автореферате Колпакова Ф.А. широко опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в МБД WoS и Scopus, в их числе 34 в журналах первого/второго квартиля и активно цитируются. Имеются свидетельства о регистрации программ.

По автореферату имеются следующие замечания:

1. Не описаны численные методы, которые используются в ПК BioUML для решения систем ОДУ, уравнений с запаздыванием, стохастических моделей.
2. Калибровка параметров является важной частью разработки моделей, однако не указано, какие подходы реализованы в ПК для идентификации моделей (максимальное правдоподобие, Байесовский подход, информационно-теоретические критерии и др.).
3. Не обсуждается вопрос о том, насколько увеличение размерности модельного описания сложных биологических систем влияет на сопутствующую неопределённость, связанную с вариабельностью значений параметров и (в известной степени) феноменологической природой уравнений.

Несмотря на указанные замечания, автореферат позволяет составить ясное представление о высоком уровне проведённых исследований и чрезвычайной эффективности разработанной программной технологии моделирования, анализа и визуализации широко спектра взаимосвязанных задач современной

системной биологии и медицины, что позволило получить новые инструменты исследования поведения и прогнозирования причинно-следственных взаимоотношений в многомасштабных и многокомпонентных биомедицинских системах.

С учетом вышеизложенного, автореферат диссертации позволяет сделать вывод о том, что диссертация Колпакова Ф.А. «Компьютерное моделирование биологических систем и анализ биомедицинских данных», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые научно обоснованные и практически реализованные технологии решения задач математического моделирования сложных биомедицинских систем.

В целом, диссертационная работа соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.036.2023), предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Колпаков Федор Анатольевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - Математическая биология, биоинформатика.

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт вычислительной
математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук (ИВМ РАН)

Г.А. Бочаров

29 января 2024 г.

Организация:

119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН

Телефон +7(495)9848120+3766

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru, gbocharov@gmail.com

Подпись сотрудника ИВМ РАН д.ф.-м.н. Бочарова Г.А. заверяю:

Ученый секретарь ИВМ РАН,
профессор, доктор физико-математических наук

В.П. Шутяев



29 января 2024 г.