

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Колпакова Федора Анатольевича

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

Диссертация Колпакова Ф.А. посвящена актуальным вопросам и задачам компьютерного моделирования биологических систем и анализа биомедицинских данных. Целью диссертационной работы являлась разработка технологии и инструментария (программный комплекс и базы данных) для эффективного построения и использования моделей сложных биологических систем в интеграции с анализом геномных/омиксных данных.

Актуальность. Компьютерное моделирование биологических систем и анализ биомедицинских данных имеют огромное значение в современной науке и медицине. Эти методы позволяют проводить более точные и быстрые исследования, а также помогают в разработке новых лекарств, диагностических методов и технологий лечения.

Компьютерное моделирование биологических систем позволяет ученым лучше понять сложные взаимодействия в организме, предсказывать результаты различных медицинских вмешательств и оптимизировать дизайн лекарств. Анализ биомедицинских данных, включая геномные данные, также играет важную роль в диагностике, индивидуальном подходе к лечению, предсказании риска развития заболеваний и многих других аспектах медицинской практики. Таким образом, диссертационная работа Колпакова Ф.А. является крайне актуальной.

Диссертационная работа имеет **технологический и прикладной характер**. В ходе работы разработана эффективная технология для итерационного создания, тестирования и повторного использования модульных моделей сложных биологических систем, имеющих иерархическую структуру.

Также разработан программный комплекс BioUML реализующий весь инструментарий, необходимый для успешного использования предложенной технологии.

Продемонстрированы возможности разработанной технологии и ПК BioUML для создания и использования сложных моделей биологических систем.

Стоит отметить представленные в работе математические модели регуляции артериального давления у человека и лекарственной терапии артериальной гипертензии, которые являются одними из лучших в России и мире.

Особую практическую ценность представляет разработанная технология построения цифрового двойника пациента. Автором показана ее применимость на примере оптимизации выбора лекарственной терапии для лечения артериальной гипертензии.

Разработанный под руководством автора программный комплекс BioUML можно рассматривать как полнофункциональную отечественную биоинформатическую платформу, что особенно важно для обеспечения технологического суверенитета Российской Федерации в этой области.

Практическую ценность диссертационной работе придает то обстоятельство, что созданное программное обеспечение и база данных GTRD оказались востребованы научным сообществом и использовались как в научных исследованиях, так и в обучающих целях. Это подтверждается как многочисленными ссылками из научных публикаций, включая ссылки из журналов Nature и Science.

Результаты диссертационной работы внедрены в научные исследования и образовательный процесс ряда организаций, включая: Институт аналитического приборостроения РАН, Институт белка РАН, Институт медико-биологических проблем РАН, Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирский государственный университет, Казанский федеральный университет, Научно-технологический университет «Сириус», что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов, и выводов диссертации подтверждается тщательным тестированием разработанного программного комплекса BioUML, а также валидацией и тестированием созданных моделей сложных биологических систем.

Стоит особо отметить, что по результатам независимых сравнений программный комплекс BioUML признан единственным в мире симулятором биологических моделей, который проходит все тесты на правильность численного моделирования биологических систем SBML Test Suite Core v3.3.0, а также является самым быстрым симулятором.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 8 глав, заключения и списка литературы содержащего 438 ссылок. Работа изложена на 395 страницах (включая 291 страницы основного текста и 24 приложения), содержит 120 рисунков, 20 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность выбора темы исследований, приведены цели, задачи и положения, выносимые на защиту, а также приведены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, апробация работы и личный вклад автора.

Глава 1 посвящена обзору литературы. В ней рассмотрено понятие системной биологии и соответствующие экспериментальные методы. Отдельное внимание уделено воспроизводимости моделей биологических систем и используемым для этого международным стандартам. Также рассмотрены основные методы и подходы, а также программные комплексы для моделирования биологических систем. Отдельные подразделы посвящены методам и сценариям анализа генетических данных, а также их графического представления.

Глава 2 посвящена описанию архитектуры, интерфейса пользователя и технологий использованных при создании программного комплекса BioUML.

В главе 3 описаны технология создания и использования модульных моделей биологических систем. Для этого автором разработана специальная мета-модели для комплексного описания, графического представления и численного моделирования широкого круга биологических систем. Также описаны использование визуального, модульного, агентного и численного моделирования, текстовое представление модели и его синхронизация с графическим представлением, автоматическая генерация кода, определение параметров моделей. Завершает главу описание создание математических моделей сложных биологических систем эволюционным путем.

Глава 4 содержит описание возможностей программного комплекса BioUML для анализа и графического представления геномных данных.

Глава 5 посвящена описанию базы данных GTRD - Gene Transcription Regulation Database, созданной под руководством автора.

В главе 6 продемонстрированы возможности разработанной технологии и программного комплекса BioUML для создания и использования сложных моделей биологических систем на примере процессов, происходящих на клеточном уровне (метаболизм, транскрипция, отдельные пути передачи сигнала, апоптоз); регуляции артериального давления у человека; эпидемиологии COVID-19.

Глава 7 посвящена описанию разработанной автором технологии построения цифрового двойника пациента. Показана ее применимость на примере оптимизации выбора лекарственной терапии для лечения артериальной гипертензии.

В главе 8 описаны другие программные продукты, созданные на основе технологии BioUML: компоненты прототипа «Национальной базы генетической информации»; биоинформатическая платформа для хранения, анализа и графического представления данных, полученных при одномолекулярном секвенировании ДНК; платформа Sirius-web для проектов, связанных с анализом данных и моделированием для образовательных и научных проектов; платформы geneXplain и Genome Enhancer для анализа омиксных данных.

В заключении обсуждаются применение созданной технологии и программных продуктов для создания информационной среды, в которой модели могут эволюционировать подобно живым существам.

Предложенная технология и разработанный программный комплекс позволили создать и валидировать самые сложные в мире модульные модели процессов апоптоза, регуляции генной экспрессии при работе скелетных мышц и регуляции артериального давления.

Выводы работы хорошо согласуются с полученными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Текст диссертации свидетельствует, что это большое завершённое научное исследование, проведенное в рамках единой концепции, выполненное на высоком научном уровне.

Публикации. Материалы диссертационной работы отражены в 75 научных публикациях, включая: 34 публикации в журналах Q1 и Q2 Web of Science/Scopus, 12 публикаций в журналах Q3 и Q4, 3 главы в монографиях. Издано 1 учебное пособие. Получено 7 свидетельств на регистрацию программ и баз данных для ЭВМ.

Результаты исследования были представлены на большом количестве научных конференций в России и за рубежом.

Автореферат изложен на 47 страницах, полностью отражает содержание диссертации и иллюстрирован 10-ю рисунками.

Замечания и рекомендации

В автореферате указано, что работа состоит из 9 глав, хотя в действительности она состоит из 8 глав.

Заключение

Диссертация Колпакова Федора Анатольевича «Компьютерное моделирование биологических систем и анализ биомедицинских данных», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема разработки эффективной технологии для итерационного создания, тестирования и повторного использования модульных моделей сложных биологических систем, имеющих иерархическую структуру. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её автор, Колпаков Федор Анатольевич, достоин присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, директор

Института персонализированной кардиологии Центра “Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение”

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет)

Копылов Филипп Юрьевич

Подпись Копылова Ф.Ю. ЗАВЕРЯЮ

18.01.2024

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н.

Воскресенская Ольга Николаевна

18.01.2024

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Телефон: 7 (499) 248-34-77

E-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru