ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.077.04 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № __

решение диссертационного совета

от 19 декабря 2016, протокол № 18

о присуждении Киселеву Илье Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системе человека» по специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика, принята к защите 7 октября 2016 года, протокол № 17 диссертационным советом Д 002.077.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1., приказ о создании №978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель Киселев Илья Николаевич, гражданин Российской Федерации, 1986 года рождения, в 2009 году окончил Новосибирский государственный университет, с 01.07.2009 по 02.07.2012 обучался в аспирантуре Федерального государственного образовательного учреждения науки Конструкторско-технологического института вычислительной техники Сибирского отделения Российской академии наук, работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель – кандидат биологических наук Колпаков Федор Анатольевич, заведующий лабораторией биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Пантелеев Михаил Александрович, гражданин РФ, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией молекулярных механизмов гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.
2. Демин Олег Владимирович, гражданин РФ, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), г. Москва в своем **положительном отзыве,** подписанном доктором биологических наук Александром Владимировичем Веселовским, заведующим лабораторией структурной биоинформатики, кандидатом физико-математических наук Филимоновым Дмитрием Алексеевичем, ведущим научным сотрудником лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств и утвержденном доктором биологических наук, академиком Российской академии наук Лисицей Андреем Валерьевичем, директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.

Ореховича» указала, что «тексты диссертации и автореферата не лишены некоторых недостатков». В частности, отмечено, что термин «мгновенное событие» встречается многократно, но описание дано лишь на страницах 33 и 36 диссертации, а до этого нет соответствующих ссылок; список сокращений приведен на стр. 139, а не в начале текста диссертации; не упомянуто, что переменные модуля, отличные от интерфейсных (не доступные извне) соответствуют внутренним состояниям модуля; семантическое ограничение «не может быть циклических направленных связей» запрещает обратные связи, характерные особенно для систем регуляции, возможно, это реализуется каким-то иным способом, но из текста это не ясно. Также указано на отсутствие сведений о результатах моделирования и адекватности модульной модели апоптоза, описанной в разделе 3.6, а также отсутствие сведений о вычислительных затратах и малое количество данных о сопоставлении расчетов модели сердечно-сосудистой системы человека в разделе 4.6. Несмотря на замечания, в заключение содержится высокая оценка научного уровня выполненной работы.

Результаты исследований опубликованы в 19 печатных работах, включающих 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, две главы в монографии, учебное пособие и 11 публикаций в сборниках тезисов международных и всероссийских конференций. Научные работы по теме диссертации:

1. Киселев И.Н, Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А., Шарипов Р.Н., Блохин А.М., Колпаков Ф.А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человек. // Математическая биология и биоинформатика. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
2. Kutumova E.O., Kiselev I.N., Sharipov R.N., Lavrik I.N., Kolpakov F.A. A modular model of the apoptosis machinery // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2012. V. 736. PP. 235–245.
3. Киселев И.Н., Бибердорф Э.А., Баранов В.И., Комлягина Т.Г., Мельников В.Н., и др. Персонализация параметров и валидация модели сердечно-сосудистой

системы человека // Математическая биология и биоинформатика. 2015. Т. 10 № 2. С. 526–547.

4. Baranov V.I., Biberdorf E.A., Kiselev I.N., Kolpakov F.A., Komlyagina T.G., Krivoshchekov S.G., et al. Patient-specific 1D model of the human cardiovascular system // The Siberian Scientific Medical Journal. 2016. V. 36. PP. 70-7.

Вклад диссертанта в опубликованные работы по теме диссертации состоит в разработке алгоритма численных расчетов на основе принципов агентного моделирования, алгоритмов генерации плоской модели и трансформации модульных моделей в формат SBML, реализации данных алгоритмов в виде программных модулей для платформы BioUML и непосредственном участии в создании модульных моделей сердечно-сосудистой системы, процедуре персональной настройки и валидации.

В двух из четырех публикаций диссертант является первым автором.

Полученные результаты и методы могут быть рекомендованы для дальнейшего использования в научных учреждениях РАН и Минздрава РФ, где ведутся исследования по изучению функционирования сложных биологических систем, таких как Институт физико-химической медицины, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии, Институт цитологии и генетики, Институт экспериментальной кардиологии, Институт медико-биологических проблем и др. Созданные алгоритмы и программное обеспечение могут быть использованы для создания модульных моделей биологических систем широкого класса. Поддержка стандарта SBML позволяет использовать созданные таким образом модели другими исследовательскими группами.

На диссертацию представлены отзывы ведущей организации и двух оппонентов, ***все три отзыва положительные***. На автореферат поступило пять отзывов, ***все*** они также ***положительные***. В отзывах указывается, что научная актуальность темы не вызывает сомнений, а также востребованность, научная и практическая ценность работы. Диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком

научном уровне. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Диссертационная работа в целом содержит предложенный автором подход к математическому моделированию биологических систем, в частности сердечно-сосудистой системы человека. Исследования являлись новыми на момент публикации, их достоверность подтверждена последующими работами. Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями по специальности «03.01.09. - математическая биология, биоинформатика».

Таким образом, диссертационная работа Киселева Ильи Николаевича на тему «Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системы человека» является законченным научно-квалификационным исследованием и соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842.

В **отзыве оппонента**, доктора биологических наук Пантелеева Михаила Александровича отмечены достоинства диссертации, а также указано, что «в работе можно отметить несколько незначительных недостатков». А именно отмечено, что в обзоре литературы не обсуждается определение модульности в целом и, в частности, вопрос о разнице между структурной и функциональной модульностью биологических систем, не обсуждается природа модульности и допущение, что любые биологические системы являются модульными и почему. «Несмотря на то, что исследование этого вопроса, безусловно, никак не входит в задачи диссертационной работы, она полностью базируется на этом важном допущении». Также указано, что в главе 2 и, в меньшей степени, в главе 3 обзор предмета очень плавно переходит в описание собственных разработок и результатов автора, без жесткого разделения. Оппонент отмечает, что в постановке задач и обсуждении результатов не хватает сопоставления с такими аналогами, как Virtual Physiological Human, стоило бы сфокусировать постановку задачи и что сама формулировка “комплексная модель сердечно-сосудистой системы” нуждается в расшифровке. В работе такой расшифровки нет, есть сам термин, и

детальное описание модели в главе 4. Помимо этого в работе огромное количество уравнений вне текста не пронумерованы. В отзыве отмечается, что «указанные недостатки не являются принципиальными и не снижают высокого уровня диссертационной работы».

В отзыве оппонента, кандидата физико-математических наук Демина Олега Владимировича, старшего научного сотрудника НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в целом высоко оценившего диссертацию, по работе сделаны следующие замечания: вторая глава, содержащая основные результаты производит впечатление перегруженной; в главе 2 дается определение состояния модели, непонятно, как это определение соответствует общепринятому понятию об устойчивых стационарных состояниях ОДУ-систем; эквивалентность двух предлагаемых автором подходов к численным расчетам модульной модели показана только для случая двух модулей, соединенных одной связью, было бы интересно увидеть доказательство для общего случая. Также оппонент отмечает, что в тексте сложно найти параграф или главу, обсуждающую преимущества и недостатки модульного подхода по сравнению с «не модульным» и что автор не обсуждает проблему возможной непригодности значений параметров идентифицированных для отдельных модулей при описании экспериментальных данных объединенной моделью. Оппонент отмечает, что «данные недостатки не снижают высокую оценку работы и ценность полученных результатов».

В отзыве на автореферат диссертации кандидата технических наук Тимме Егора Анатольевича, главного специалиста ГКУ «Центр спортивных инновационных технологий» Москомспорта, отмечается, что «изложение идей и результатов в автореферате доступное и понятное», в то же время отмечается два недочета характера редакторской правки.

В отзыве на автореферат кандидата физико-математических наук Метелкина Евгения Александровича, научного сотрудника ООО “Институт

системной биологии Спб МО" дана положительная характеристика работы, существенных замечаний по тексту автореферата не имеется.

В отзыве на автореферат доктора физико-математических наук Голубятникова Владимира Петровича, главного научного сотрудника Института математики им С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук сделать одно замечание: «…в описании пункта 4.6.6. указано «…упрощенные модули сердца и капилляров» Не имеется ли в виду «упрощенные модели»? И было бы полезно хотя бы в общих словах описать в чём состояли эти упрощения. … Сделанное замечание никак не влияет на общий высокий уровень работы».

В отзыве на автореферат доктора технических наук Солодянникова Юрия Васильевича, профессора по кафедре функционального анализа и теории функций, генерального директора ЗАО «Самара-Диалог», г. Москва. указано, что «Среди результатов авторы следует отметить положительный опыт использования в мультиагентном комплексе моделей гемодинамики в режиме гомеостаза, а также реальное написание на языке Java программного модуля для платформы BioUML для графического представления, создания и проведения численных расчетов модульных моделей сложных систем»

В отзыве на автореферат кандидата биологических наук Галимзянова Александра Валерьевича, исполняющего обязанности заведующего лабораторией математической и молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института биологии Российской академии наук, в целом положительно оценившего работу, отмечено два замечания: «1) не стоило в цель работы включать фрагмент «тестировать разработанное ПО», представляющий сугубо техническую задачу; 2) выводы третий и четвертый в части согласованности со спецификацией SBML также на мой взгляд носят технический характер, а блок про корректность на наборе тестов для SBML-моделей дублирует по смыслу таковой из второго вывода.»

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ, посвященных построению математических моделей в биологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **предложен** способ визуального и формального описания модульных моделей биологических систем, **разработан** алгоритм трансформации модульной модели в «не модульную» для случая, когда все модули описываются обыкновенными дифференциальными. **Разработан** алгоритм численных расчетов модульной модели на основе принципов агентного моделирования. **Показана** корректность разработанных алгоритмов на наборе модельных задач. **Построена** новая модель сердечно-сосудистой системы в трех вариантах. **Проведено** тестирование модели в норме и специальных режимах, проведена валидация одной из версий модели на экспериментальных данных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:
Разработаны **новые** подходы и алгоритмы для визуального представления и численных расчетов модульных математических моделей биологических систем. **Применен** подход к модульному моделирования для построения **новых** математические модели сердечно-сосудистой системы, описывающие одновременно регуляцию сердечных сокращений, регуляцию водно-солевого баланса и течение крови по отдельным сосудам артериального русла. **Исследована** способность построенной модели предсказывать значения систолического и диастолического давлений после персональной настройки параметров на физиологических данных. **Показано**, что наибольший вклад в предсказание давлений с помощью модели вносит параметр общего периферического сопротивления.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: реализованный программный модуль для платформы BioUML может быть **применен** для создания новых моделей биологических систем широкого класса, в том числе переиспользуя и раєширяя

существующие модели с помощью модульного подхода, а также уже **используется** в 1) Федеральном государственном учреждении науки Институте математики имени Соболева Сибирского отделения Российской академии наук и 2) Федеральном государственном учреждении науки «Институт Общей генетики имени Н.И. Вавилова» Российской академии наук, что подтверждается соответствующими **актами о внедрении**.

Свидетельства достоверности результатов исследования:

- корректность алгоритмов численных расчетов и генерации плоской модели показана тестированием на наборе модельных задач, разработанных независимой международной исследовательской группой;
- поведение модели в норме и в режимах солевой диеты и нагрузки качественно соответствует опубликованным результатам клинических исследований и согласуется с представлениями о регуляции артериального давления;
- идентификация и персональная настройка модели демонстрирует способность упрощенной версии построенной модели адекватно предсказывать систолическое и диастолическое давление на наборе клинических и физиологических данных для 976 человек, собранных независимо в Институте физиологии и фундаментальной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в участии в постановке задачи, теоретической разработке и практической реализации алгоритмов численных расчетов и способа визуального представления моделей и непосредственном участии в построении модульных моделей сердечно-сосудистой системы. Результаты, описанные в диссертации, получены автором самостоятельно.

В диссертации решены задачи, имеющие значение для развития исследований в области математического и компьютерного моделирования биологических систем, работа обладает внутренним единством, что подтверждается наличием последовательного плана исследования и непротиворечивыми выводами.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика. Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, имеющую теоретическое и практическое значение для медицины и биотехнологии.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

На заседании 19 декабря 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Киселеву Илье Николаевичу ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали за - 15, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета Д 002.077.04
д.б.н., профессор Гельфанд М.С.

И.о. ученого секретаря
диссертационного совета Д 002.077.04
д.б.н. Левик Ю.С.

19 декабря 2016 г.