

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
Киселева Ильи Николаевича
“Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-
сосудистой системы человека”
представленной на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 03.01.09 – математическая
биология, биоинформатика

Диссертация Киселева И.Н. посвящена разработке и исследованию модульного подхода к математическому моделирования биологических систем. Излагаемый в работе подход опирается на представление моделируемой системы в виде совокупности ее компонентов – модулей, которые могут взаимодействовать между собой. Каждый модуль представляет собой самостоятельную математическую модель. Модульное представление особенно актуально в связи с ростом сложности создаваемых моделей и необходимостью использовать уже существующие модели для создания новых на их основе.

В работе разработаны алгоритмы и программное обеспечение, позволяющие создавать и работать с модульными моделями биологических систем в виде графических диаграмм, а также проводить численные расчеты, используя как стандартные методы решения задач Коши в случае когда модель содержит только обыкновенные дифференциальные уравнения, так и агентное моделирования в общем случае.

Диссертационная работа Киселева И.Н. имеет традиционную структуру. Она состоит из обзора литературы, трех глав, содержащих методы и результаты, выводы, список использованной литературы из 149 наименований и пять приложений. Объем основного текста – 138 страниц, включая 46 рисунков и 19 таблиц.

В главе “Обзоре” автором определено понятие модульного моделирования и приведены существующие исследования и подходы в этой области. Приведена сравнительная таблица с характеристикой существующих программных пакетов для модульного моделирования биологических систем. Описаны подходы к созданию агентных моделей биологических систем. Наконец, в последнем параграфе главы, приведен обзор существующих моделей различных частей сердечно-сосудистой системы человека

Вторая глава посвящена отечественной программной среде BioUML, используемой в диссертационной работе. Описаны ее основные характеристики и доработки, сделанные Киселевым И.Н. в ходе исследования, а именно реализация алгоритмов численного интегрирования и обработки пороговых нелинейностей в моделях. Приведены результаты тестирования алгоритмов.

В третьей главе формализован подход к созданию модульных моделей. Определено понятия модуля, связей между модулями и модульной модели. Описана реализация программного расширения для платформы BioUML, позволяющая создавать такие модели. Далее в главе приведен алгоритм трансформации модели в модель, содержащую обыкновенные дифференциальные уравнения с пороговыми нелинейностями с целью проведения численных расчетов. В третьем параграфе второй главы описано сравнение с подходом к модульности, используемым в языке SBML. Несмотря на принципиальную разницу между двумя подходами, Киселевым И.Н. показано, как можно преобразовать модель из одного описания в другое с сохранением результатов численных расчетов модели. Корректность этих алгоритмов подтверждается проверкой с помощью специализированного набора тестов, разработанного авторами языка SBML. При этом по данным приведенным на сайте только три программные среды, включая BioUML, смогли пройти все тесты.

Наконец в последней части главы описан вариант агентного моделирования, используемый автором для численных расчетов модульных моделей. В этом случае каждый модуль представляет собой отдельную сущность, взаимодействующую с другими модулями. Преимущество этого подхода в отсутствии строгих ограничений на формализм, используемый для описания внутреннего содержания модулей.

Для случая двух модулей содержащих ОДУ с мгновенными событиями показано, что расчеты с помощью агентного подхода эквивалентны трансформации в “плоскую” модель и дальнейшим расчетам стандартными методами.

В четвертой главе автор описывает создание моделей сердечно-сосудистой системы человека, используя описанные выше алгоритмы. В рамках модульного подхода автором реализованы несколько различных моделей сердечно-сосудистой системы человека, каждая из которых делает упор на отдельной части системы: сердце, кровеносное русло, почка. После чего, путем комбинации и замены отдельных блоков из них была собрана новая модель рассматривающая взаимодействие этих подсистем.

В приложениях приведено содержание отдельных модулей, таблицы с расшифровками и численными значениями параметров и акты о внедрении.

По работе можно сделать следующие замечания

1. Вторая глава, содержащая основные результат, занимает 42 страницы и производит впечатление перегруженной. Можно было бы вынести пункт “Агентное моделирование” в отдельную главу.

2. В главе 2 дается определение состояния модели. Непонятно, как это определение соответствует общепринятым понятию о «состоянии» ОДУ системы, находящейся в одном из нескольких устойчивых стационарных состояний.

3. Эквивалентность двух предлагаемых автором подходов к численным расчетам модульной модели показана только для частного случая двух модулей, соединенных одной связью. Было бы интересно увидеть доказательство для общего случая.

4. Несмотря на то, что диссертация посвящена модульному подходу к математическому моделированию биологических систем, в тексте сложно найти параграф или главу обсуждающий преимущества и недостатки этого подхода по сравнению с «не модульным» моделированием. Было бы интересно узнать мнение автора на этот счет.

5. В тексте диссертации автор не обсуждает следующую проблему. Каждый модуль представляет самостоятельную модель, параметры которой должны быть идентифицированы по экспериментальным данным. Величины этих параметров определяются, в том числе, структурой модели рассматриваемого модуля. При объединении данного модуля с другим модулем, структура объединенной модели очевидно отличается от структуры первоначально рассмотренного модуля. Следовательно, для описания тех же экспериментальных данных объединенной моделью «старые» значения параметров могут не подойти. Как модульный подход, представленный автором, адресует эту проблему «изменчивости» значений параметров отдельных модулей?

При этом данные недостатки не снижают высокую оценку работы и ценность полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно на высоком научном уровне. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. По каждой главе и работе в целом сделаны убедительные выводы, соответствующие поставленным задачам и полученным результатам. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Результаты диссертационной работы Киселева И.Н. могут быть использованы в работе научно-исследовательских и учебных организаций при создании математических моделей. Практическая значимость полученных результатов подтверждается двумя актами о внедрении.

Основные результаты диссертации представлены в ряде статей и неоднократно обсуждались на отечественных и международных конференциях в период с 2010 по 2016 год.

Учитывая все вышесказанное, диссертационная работа Киселева Ильи Николаевича на тему «Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системы человека» без сомнения является законченным научно-квалифицированным исследованием и соответствует всем требованиям “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842. Илья Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 «математическая биология, биоинформатика».

кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник

НИИ физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского
Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Демин Олег Владимирович



5

07.12.2016

