

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Киселева Ильи Николаевича

на тему: "Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системы человека",

представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 "математическая биология, биоинформатика"

Диссертационная работа И.Н. Киселева посвящена разработке программных инструментов и формализма для модульного моделирования биологических систем и их применению для моделирования сердечно-сосудистой системы человека. В современной биологии давно и хорошо признанной является необходимость разработки компьютерных моделей биологических систем на всех уровнях с целью их исследования, понимания, модификации, планирования и интерпретации экспериментов. Возможно, ярче всего это иллюстрируется бурным ростом новой дисциплины "системной биологии", которая в последнее десятилетие пожаром охватила весь научный мир. На этом пути есть немало достижений, но также и немало трудностей, связанных со сложностью и гетерогенностью биологических систем. Наиболее многообещающим подходом к их преодолению является использование модульного моделирования, которое опирается на фундаментальное свойство биологических систем — их структурную и функциональную модульность. Однако, в настоящий момент большинство людей, желающих такие модели использовать, вынуждены писать программы самостоятельно под свою

задачу: эффективных и универсальных инструментов для этого в доступе пока нету.

Поэтому диссертационная работа Ильи Николаевича Киселева, направленная на разработку таких инструментов, а также на их исследование и применение к конкретным задачам моделирования сердечно-сосудистой системы человека, является высоко актуальной и востребованной.

Диссертация включает в себя введение, четыре главы, выводы, список литературы и пять приложений. Общий объем диссертации составляет 177 страниц, список литературы включает 149 источников.

Во введении дана общая характеристика работы, сформулированы цели и задачи исследования.

Обзор начинается с анализа современных представлений о модульном моделировании биологических систем, достоинств и недостатков существующих программных инструментов. Далее рассматривается представление об агентном моделировании, его достоинствах и недостатках, а также доступных программных продуктах. Третья часть обзора сосредотачивается на проблеме моделирования сердечно-сосудистой системы человека. Из обзора логично вытекает постановка задачи, связанная с отсутствием специализированных средств моделирования биологических систем, позволяющих интеграцию разнотипных моделей.

Глава 2 соединяет в себе общее описание системы BioUML с представлением части разработок, введенных в эту систему лично автором (модификация и добавление типов диаграмм, обработок и т.д.).

В Главе 3 рассматриваются принципы модульного моделирования и описывается авторская реализация модульного моделирования в BioUML, в том числе для случая агентного моделирования. Описывается

также апробация этих инструментов для задачи модульного моделирования апоптоза.

Наконец, в Главе 4 описываются результаты применения модульного и агентного подходов данной работы к моделированию сердечно-сосудистой системы человека.

Ключевыми результатами работы являются новые способы формального описания и графического представления модульных моделей биологических систем, алгоритмы объединения моделей в формате "плоской модели" или в формате агентного моделирования, реализация этих алгоритмов в системе BioUML, реализация поддержки языка SBML для модульных моделей, а также комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека, валидированная на значительном экспериментальном материале.

Работа выполнена на высоком научном уровне, написана хорошим языком, результаты представлены ясно и понятно, исчерпывающим образом, но без загромождения ненужными деталями. Много деталей в работе показывают высокий уровень качества и проработки - начиная от мимолетного упоминания необходимости переписки с авторами одной из моделей и исправления уравнений (проблема, хорошо знакомая тем, кто когда-либо пытался воспроизводить чужие опубликованные модели биологических систем) и заканчивая алгоритмами персонализации модели сердечно-сосудистой системы, которые делают ее пригодной не только для научно-исследовательских целей, но и практически для прямого клинического применения.

Результаты диссертационной работы опубликованы в виде пяти статей в рецензируемых профессиональных журналах (в их числе четыре статьи в журналах, отвечающих требованиям ВАК), двух глав в монографии (на английском языке), одного учебного пособия и

одиннадцати тезисов отечественных и международных конференций.

Автореферат полностью отражает результаты и выводы работы.

В работе можно отметить несколько незначительных недостатков:

1. В обзоре литературы не обсуждается определение модульности в целом и связанные с этим сложности, в частности, вопрос о разнице между структурной и функциональной модульностью биологических систем.

2. Не обсуждается сама природа биологической модульности, а также само 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.

3. 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.

4. И в постановке общих задач ("Разработать способ формального описания модульных моделей биологических систем. Разработать нотацию для графического представления таких моделей в виде блочных диаграмм."), и в обсуждении соответствующих результатов мне сильно не хватает сопоставления работы автора с такими аналогами, как Virtual Physiological Human. Можно ли сказать, что на данный момент формального описания модульных моделей или нотаций графического представления не существует совсем? Если есть хоть какие-то, то тогда постановку стоило бы сфокусировать.

5. Сама формулировка "комплексная модель сердечно-сосудистой системы" нуждается в расшифровке, т.к. в пределах этой сложной системы можно моделировать очень многое вещей. В работе такой расшифровки нет, т.е. есть сам термин и есть детальное описание

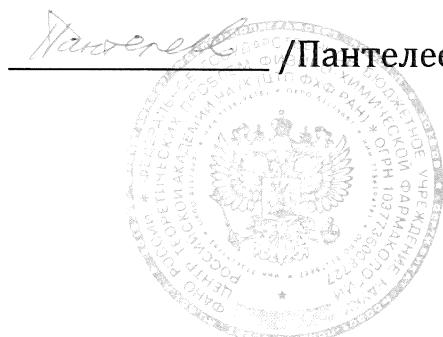
модели (а точнее, трех составляющих моделей и процедуры их слияния) в главе 4.

6. Из чисто технических вещей, в работе огромное количество уравнений вне текста не пронумерованы.

Указанные недостатки не являются принципиальными и не снижают высокого уровня диссертационной работы.

Подводя итоги, хочу отметить, что диссертация Киселева Ильи Николаевича по теме "Модульное моделирование биологических систем на примере сердечно-сосудистой системы человека" является законченным научно-квалификационным исследованием и полностью соответствует требованиям "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. Илья Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 "математическая биология, биоинформатика".

Доктор физико-математических наук,
Заведующий лабораторией молекулярных механизмов гемостаза
Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии
РАН, 11991, г. Москва, ул. Косыгина, 4, ЦТП ФХФ РАН, тел. 8(495)
938-25-33, адрес электронной почты: mapantleev@yandex.ru



/Пантелеев Михаил Александрович/

"9" декабря 2016 года