

119121, гор. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8
тел.: (+7/499) 246-69-80, (+7/499) 246-34-66, факс: (+7/499) 245-08-57, эл. почта: inst@ibmc.msk.ru, <http://www.ibmc.msk.ru>
ОКПО 01897373, ОГРН 1027739053792, ИНН/КПП 7704084419 / 770401001, ОКАТО 45286590000

№ 684/1

«30» ноября 2016 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии имени
В. Н. Ореховича»
академик РАН


A. В. Лисица

30 ноября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», о научно-практической значимости диссертационной работы 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».

Математическое моделирование сложных биологических систем, в частности, сердечно-сосудистой системы, которое включает механизмы регуляции артериального давления, является насущной задачей. Оно позволяет лучше понять внутреннее строение и функционирование сложных биологических систем, включающих большое количество взаимодействующих

подсистем. На данный момент существует большое количество моделей, описывающих сердечно-сосудистую систему человека с разных сторон и делающих акцент на отдельные ее части. Перспективным подходом является объединение таких моделей в различных комбинациях для создания более сложных и более полных системных моделей. В работе предложен подход к моделированию таких систем через представление моделей в виде набора взаимосвязанных блоков – модулей, каждый из которых в свою очередь может представлять собой математическую модель отдельной подсистемы, причем модули могут быть описаны различными математическими методами (ОДУ, УЧП, дискретные модели и т.д.). Поэтому научная актуальность темы диссертационной работы И. Н. Киселева, посвященной разработке модели сердечно-сосудистой системы человека и ее регуляции, не вызывает сомнений. Тема данной работы также актуальна и с точки зрения практического применения научных результатов, так как может позволить проводить оценку влияния новых активных соединений и различных внешних условий на эту систему.

Научная новизна исследования.

Автором разработан подход к моделированию сложных систем, включающий формальное описание и визуальное представление моделей в виде модульных диаграмм, алгоритмы генерации дискретно-непрерывной модели, включающие модули, являющиеся дискретно-непрерывными моделями, и численных расчетов на основе принципов агентного моделирования в случае различных математических формализмов модулей. Разработанный подход был реализован в виде программного модуля для платформы BioUML, который позволяет создавать и представлять модель в наглядном графическом виде, редактировать ее и проводить численные расчеты моделей различных

биологических систем. Разработанный подход и его программная реализация были апробирована при создании расширяемой модульной модели сердечно-сосудистой системы человека. Настройка параметров системы была проведена на основе физиологических параметров, измеренных у без малого тысячи человек. Валидация полученной модели показала, что она способна корректно отражать как долговременные (изменение концентрации различных гормонов в организме), так и кратковременные (биеение сердца, ток крови по отдельным сосудам) процессы в сердечно-сосудистой системе.

Практическая значимость работы.

Разработанный в процессе выполнения работы программный модуль для платформы BioUML для графического представления, создания, редактирования и проведения численных расчетов модульных моделей сложных систем может быть использован для создания комплексных моделей различных биологических систем. Созданное программное обеспечение является свободно-распространяемым и может быть использовано широким кругом исследователей, занимающиеся изучением и анализом сложных, тонко зарегулированных биологических систем. В настоящее время это программное обеспечение уже используется в ряде научных учреждений.

Созданная модель сердечно-сосудистой системы человека может быть использована для проведения вычислительных экспериментов для детального изучения взаимодействия различных подсистем, участвующих в регуляции этой системы. В дальнейшем разработанная модель может быть расширена для более детального описания ССС, а также войти как составной модуль в модель физиологии человека.

Объем и структура диссертации.

Диссертация И. Н. Киселева изложена на 155 страницах основного текста, составлена по стандартной схеме и включает следующие разделы: Введение, в котором также сформулированы актуальность темы, цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, список положений, выносимых на защиту, обзор с описанием современных подходов к моделированию сложных систем в биологии, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, список литературы из 149 источников и 4 Приложения. Работа включает 60 рисунков и 22 таблицы

Результаты исследования 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.

Автореферат и опубликованные статьи достаточно полно отражают содержание диссертации.

Выводы в диссертации конкретные и четко обоснованы.

Рекомендации по использованию результатов

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, таким, 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.

Разработанная модель сердечно-сосудистой системы человека может быть в дальнейшем расширена за счет добавление новых блоков, соответствующим малому кругу кровообращения, процессам газообмена, легким и т.д. для детального описания этой системы и использована анализа экспериментальных данных и предсказания ответа ССС на внешнее воздействие.

Замечания

Следует отметить, что тексты диссертации и автореферата не лишены некоторых недостатков.

1. Выражение «мгновенное событие» встречается в текстах многократно, но описание дано лишь на страницах 33 и 36 диссертации и до этого нет соответствующих ссылок, а в автореферате этот термин не раскрыт вовсе.
2. В разделе 3.1 диссертации отмечено, что у модуля могут быть переменные, отличные от интерфейсных, «переменная может ... быть недоступной извне модуля». Такие переменные, очевидно, соответствуют внутренним состояниям модуля, но это никак не описано.
3. Семантическое ограничение 2 «не может быть циклических направленных связей» запрещает обратные связи, характерные особенно для систем регуляции, например, экспрессии генов. Возможно, это реализуется каким-то иным способом, но из текста диссертации это не ясно.
4. Раздел 3.6 «Модульное моделирование процесса апоптоза» содержит два рисунка и полстраницы текста их описания, и никаких сведений о результатах моделирования или адекватности построенной модели.
5. В разделе 4.6 «Тестирование модели» много иллюстраций результатов моделирования процессов в сердечно-сосудистой системе человека и мало

данных о сопоставлении расчетов с экспериментами. О вычислительных затратах нет никаких сведений вовсе.

6. Для удобства читателей «СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ» следовало бы привести в начале текста диссертации, а не на стр. 139.

Заключение

По актуальности проблемы, методическому уровню, объему и новизне полученных результатов, их фундаментальной и научно-практической значимости диссертация Ильи Николаевича Киселева 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», является законченной научно-квалификационной работой и соответствует критериям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. №335, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата физико-мат. наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика.

Отзыв заслушан и утвержден на межлабораторном семинаре отдела Биоинформатики ИБМХ, протокол № 4 от "30" ноября 2016 г.

Александр Владимирович Веселовский
доктор биологических наук,
заведующий лабораторией структурной биоинформатики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения



«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича»
119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8
Тел. +7-499-245-07-68; veselov@ibmh.msk.su

Дмитрий Алексеевич Филимонов

кандидат физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник

лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича»



119121, Москва, Погодинская ул., 10/8

Тел. 2-499-2553029; E-mail: dmitry.filimonov@ibmc.msk.ru