

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.061.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА  
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ  
ГЕОФИЗИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ  
НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 08.10.2019 № 13

О присуждении Пальянову Андрею Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора физико-математических наук.

Диссертация «Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии» по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» принята к защите 25.06.2019 г. (протокол заседания № 11) диссертационным советом Д 003.061.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 6, приказ Минобрнауки России № 75/нк-38 от 15.02.2013 г.

Соискатель Пальянов Андрей Юрьевич, 1981 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук «Решеточные модели белков с усложненным механизмом укладки, их энергетические поверхности и кинетика укладки» защитил в 2008 году в диссертационном совете, созданном на базе Института химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук.

Работает директором в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Лаборатории моделирования сложных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институте систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научный консультант** – Марчук Александр Гурьевич, доктор физико-математических наук, Институт систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория систем автоматизации проектирования и архитектуры сверхбольших интегральных схем (САПР и А СБИС), заведующий лабораторией.

**Официальные оппоненты:**

- **Борисюк Роман Матвеевич**, доктор физико-математических наук, Институт математических проблем биологии Российской академии наук – филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», Лаборатория нейронных сетей, главный научных сотрудник,
- **Чупахин Александр Павлович**, доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория дифференциальных уравнений, заведующий лабораторией,
- **Ефимов Вадим Михайлович**, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики

Сибирского отделения Российской академии наук», Лаборатория молекулярно-генетических систем, ведущий научный сотрудник, **дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация,** Федеральное государственное бюджетное учреждение наук Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном Блохиным Александром Михайловичем, доктором физико-математических наук, профессором, Лаборатория вычислительных проблем задач математической физики, заведующим лабораторией и Бибердорф Элиной Арнольдовной, кандидатом физико-математических наук, Лаборатория вычислительных проблем задач математической физики, старшим научным сотрудником,

**указала, что** диссертационная работа Андрея Юрьевича Пальянова «Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии» выполнена на высоком научном уровне и отражает результаты выполненных лично автором исследований на основе созданных им программных комплексов. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Совокупность полученных результатов обеспечивает решение важной научной проблемы и может квалифицироваться как крупный вклад в выбранное научное направление. Работа содержит научно обоснованные алгоритмические и программные решения целого ряда задач, связанных с моделированием и исследованием биологических процессов. Диссертация имеет научную и практическую значимость, содержит рекомендации по дальнейшему использованию результатов работы. Диссертация А.Ю. Пальянова является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335 «О внесении

изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Соискатель имеет 72 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 38 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 14 работ (удовлетворяющих требованиям ВАК). Из 20 статей по теме диссертации 14 – индексируются в системе Scopus, 13 – в Web of Science, а их совокупный импакт-фактор составляет 35.9. Опубликованные по теме диссертации работы представляют собой статьи в отечественных и международных рецензируемых научных журналах, а также материалы конференций. Общий объем публикаций по теме диссертации – 249 страниц (28.76 печатных листа), из которых личный вклад автора составляет 142 страницы (16.4 печатных листа). Соавторы согласны с авторским вкладом соискателя в совместных работах и не имеют с ним конфликта интересов. Все выносимые на защиту результаты принадлежат соискателю лично. Публикации в полном объеме отражают содержание диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

#### **Наиболее значимые публикации по теме диссертации:**

1. A. Palyanov, S. Khayrulin, S.D. Larson. Three-dimensional realistic model of the *Caenorhabditis elegans* body and muscle cells in liquid and gel environments for behavioral analysis // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2018, 373: 20170376. Web of Science (квантиль: Q1, impact factor = 5.7), Scopus.

Личный вклад автора: разработка моделей биологических объектов, составляющих организм *C. elegans*; расчет физических и биологических параметров, определяющих их свойства; тестирование и настройка

моделей в ранее созданной автором программной среде *Sibernetic*; проведение вычислительных экспериментов по моделированию движения *C. elegans* в различных средах и условиях; сравнение с известными экспериментальными данными; анализ полученных результатов. Общий объем – 2.19 печатных листов (п.л.), авторский вклад – 1.76 п.л.

2. G.P. Sarma, C.W. Lee, T. Portegys, V. Ghayoomie, T. Jacobs, B. Alicea, M. Cantarelli, M. Currie, R.C. Gerkin, S. Gingell, P. Gleeson, R. Gordon, R.M. Hasani, G. Idili G., S. Khayrulin, D. Lung, A. Palyanov, M. Watts, S.D. Larson. OpenWorm: overview and recent advances in integrative biological simulation of *Caenorhabditis elegans*. // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2018, 373: 20170382. Web of Science (Q1, IF = 5.7), Scopus.

Личный вклад автора: обсуждение вопросов интеграции программной среды *Sibernetic* и функционирующих в ней моделей биологических объектов, разработанных соискателем, с другими системами, созданными иностранными коллегами соискателя в рамках совместной работы над проектом OpenWorm. Общий объем – 1.16 п.л., авторский вклад – 0.35 п.л.

3. A.Yu. Palyanov, S.F. Chekmarev. Hydrodynamic description of protein folding: the decrease of the probability fluxes as an indicator of transition states in two-state folders // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2017, 35 (14): 3152-60. Web of Science (Q2, IF = 2.3), Scopus.

Личный вклад автора: разработка и программная реализация расширенного набора средств для анализа процесса укладки белков, моделируемого методом дискретной молекулярной динамики, в рамках гидродинамического подхода; проведение расчетов, анализ и обсуждение полученных результатов. Общий объем – 1.04 п.л., авторский вклад – 0.73 п.л.

4. A. Palyanov, S. Khayrulin, S. Larson. Application of smoothed particle hydrodynamics to modeling mechanisms of biological tissue // *Advances in Engineering Software*, 2016, 98:1-11. Web of Science (Q1, IF = 1.4), Scopus.

Личный вклад автора: проектирование и программная реализация алгоритма PCISPH, разработка параллельной версии алгоритма для расчетов на многоядерных процессорах и графических картах с использованием технологии OpenCL, настройка параметров, проведение тестов, анализ результатов. Общий объем – 1.27 п.л., авторский вклад – 1.02 п.л.

5. А.Ю. Пальянов, С.С. Хайрулин. Sibernetic: программный комплекс на базе алгоритма PCI SPH, ориентированный на задачи моделирования в области биомеханики живых систем // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, 18 (4/3): 1239-1247.

Публикация в переводе на английский язык:

A.Yu. Palyanov, S.S. Khayrulin. Sibernetic: A Software Complex Based on the PCI SPH Algorithm Aimed at Simulation Problems in Biomechanics // Russian Journal of Genetics: Applied Research, 2015, 5(6): 635–641. Scopus, ВАК.

Личный вклад автора: обоснование преимуществ и перспективности использования созданной соискателем программной системы Sibernetic для осуществления компьютерной симуляции физических и биологических объектов, необходимых для конструирования модели организма *C. elegans*, на основе рассмотренных в статье примеров. Общий объем – 0.92 п.л., авторский вклад – 0.74 п.л.

6. B. Szigeti, P. Gleeson, M. Vella, S. Khayrulin, A. Palyanov, J. Hokanson, M. Currie, M. Cantarelli, G. Idili, S. Larson. OpenWorm: an open-science approach to modeling *C. elegans*. Frontiers in Computational Neuroscience, 2014, 8: 1-7. Web of Science (Q2, IF = 2.2), Scopus.

Личный вклад автора: обоснование перспективности нового подхода к созданию виртуального организма *C. elegans*, необходимости интеграции модели нервной системы с моделью тела и окружающей среды с действующими физическими законами, проведение предварительных расчетов и оценок, в том числе относительно вычислительной

производительности моделируемых систем. Общий объем – 0.81 п.л., авторский вклад – 0.2 п.л.

7. А.Ю. Пальянов, А.С. Ратушняк. Об особенностях распространения сигналов в нервной системе *C. elegans* // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, 18(4/3): 1248-1258.

Публикация в переводе на английский язык:

A.Yu. Palyanov, A.S. Ratushnyak. Some Details of Signal Propagation in the Nervous System of *C. elegans*. // Russian Journal of Genetics: Applied Research, 2015, 5(6): 642–649. Scopus, ВАК.

Личный вклад автора: проведение теоретических расчетов, оценок на основе параметров, известных из экспериментов, а также моделей, созданных соискателем в программной среде NEURON для изучения и моделирования механизмов распространения сигналов в нервной системе организма *C. elegans*. Соотнесение полученных результатов с известными экспериментальными данными, анализ, обсуждение. Общий объем – 1.16 п.л., авторский вклад – 1.04 п.л.

8. А.Ю. Пальянов, Н.В. Пальянова, С.С. Хайрулин. О проблемах моделирования нейронных сетей живых организмов // Вестник НГУ, 2012, 10(3): 46-57.

Личный вклад автора: анализ проблем, имеющихся в настоящее время в области компьютерного моделирования механизмов функционирования нейронных сетей, имитирующих работу нервной системы реальных живых организмов, с точки зрения достоверности получаемых результатов и вычислительной сложности моделей, основанных на данных о нейрофизиологии и архитектуре нервных систем изучаемых объектов. Общий объем – 1.39 п.л., авторский вклад – 0.97 п.л.

9. A. Palyanov, S. Khayrulin, S. Larson and A. Dibert. Towards a virtual *C. elegans*: A framework for simulation and visualization of the neuromuscular

system in a 3D physical environment. // *In Silico Biology*, 2011, 11(3): 137-147. Scopus.

Личный вклад автора: разработка программной системы – физического симулятора; создание на его основе системы компьютерной симуляции *C. elegans* с неявным представлением окружающей среды; разработка 3D-редактора нейронных сетей, встроенного в систему, а также модели распространения сигналов в нервной системе *C. elegans*; проведение расчетов, обработка и анализ результатов. Общий объем – 1.27 п.л., авторский вклад – 0.76 п.л.

10. S.F. Chekmarev, A.Yu. Palyanov, M. Karplus. Hydrodynamic description of protein folding // *Physical Review Letters*. 2008. 100(1):018107. Web of Science (Q1, IF = 7.2), Scopus

Личный вклад автора: доработка ранее созданной соискателем программной системы для моделирования структурной динамики белковых молекул посредством разработки и добавления функций для проведения расчетов в соответствии с новым «гидродинамическим» подходом к анализу данного процесса; проведение вычислительного эксперимента, обработка и анализ результатов, обсуждение их с соавторами. Общий объем – 0.46 п.л., авторский вклад – 0.23 п.л.

11. A.Yu. Palyanov, S.F. Chekmarev, S.V. Krivov, M. Karplus. A lattice protein with an amyloidogenic latent state: stability and folding kinetics // *Journal of Physical Chemistry B: Biophysical Chemistry, Biomaterials, Liquids, and Soft Matter*. 2007. 111(10): 2675-2687. Web of Science (Q2, IF = 4.4), Scopus.

Личный вклад автора: расширение возможностей ранее созданной соискателем программной системы для моделирования структурной динамики белковых молекул посредством разработки и добавления функций для анализа кинетики укладки белков в усложненном случае, когда имеется два различных стабильных состояния, между которыми возможны переходы; разработка соответствующей модели белка на

основе PrP/PrPSc; проведение вычислительного эксперимента, обработка и анализ результатов, обсуждение их с соавторами. Общий объем – 1.50 п.л., авторский вклад – 0.75 п.л.

12. A.Yu. Pal'yanov, I.I. Titov, S.F. Chekmarev, M. Karplus. Simulation of protein misfolding using a lattice model // *Biophysics*. 2006. 51(Suppl 1): 44-48. Scopus, ВАК.

Личный вклад автора: проведение вычислительного эксперимента по укладке белковых молекул для случая, когда возможно образование некорректных структур, иногда с последующей перестройкой в корректную (нативную) структуру; отслеживание переходов между различными структурами с помощью разработанных программных средств; обработка и анализ результатов, обсуждение их с соавторами. Общий объем – 0.58 п.л., авторский вклад – 0.23 п.л.

13. I.I. Titov, A.Yu Palyanov. How a protein knots: folding simulation of lattice proteins // *Biophysics*. 2003. 48(Suppl. 1): 133-140. Scopus, ВАК.

Личный вклад автора: проведение вычислительного эксперимента по укладке белковых молекул для исследования редкого, но встречающегося в природе феномена – образование белковых структур, содержащих в своем составе узел; разработка модели на основе трехмерной структуры соответствующего белка; отслеживание механизма формирования узла для множества различных траекторий, полученных при расчетах; обработка и анализ результатов, обсуждение их с соавторами. Общий объем – 0.92 п.л., авторский вклад – 0.55 п.л.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: всего – 6.

Отзывы представили:

1. Николай Александрович Колчанов, академик РАН, научный руководитель Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктор биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика (г. Новосибирск)

2. Михаил Михайлович Лаврентьев, заместитель директора ФГБУН Института автоматизации и электрометрии Сибирского отделения Российской академии наук, профессор, доктор физико-математических наук по специальности 01.01.02 – дифференциальные уравнения (г. Новосибирск)
3. Халил Латыпович Гайнутдинов, ведущий научный сотрудник Казанского физико-технического института – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, профессор кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ведущий научный сотрудник OpenLab «Двигательная нейрореабилитация», доктор биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (г. Казань)
4. Александр Савельевич Ратушняк, заведующий лабораторией биомедицинской информатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительных Технологий Сибирского отделения Российской академии наук, доктор биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология (03.03.01 – физиология), (г. Новосибирск)
5. Любомир Иванович Афтанас, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», заведующий отделом экспериментальной и клинической нейронауки, доктор медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология, (г. Новосибирск)
6. Александр Николаевич Савостьянов, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», профессор кафедры общей информатики факультета информационных технологий НГУ, кандидат биологических наук по

специальности 03.03.01 – физиология, доктор философских наук по специальности 09.00.08 – философия науки и техники (г. Новосибирск)

Все отзывы положительные, замечаний нет. В поступивших отзывах отмечается актуальность поставленных задач, ясность формулировок целей и задач, достоверность и обоснованность полученных результатов и выводов, их новизна и практическая значимость. Также отмечено, что «цикл работ, на котором основана докторская диссертация А.Ю. Пальянова, представляет собой крупное событие в области моделирования сложных биологических систем», «содержание диссертационной работы раскрывает интереснейшие задачи для компьютерного моделирования и полностью соответствует заявленной специальности», «диссертация выполнена на высоком научном уровне и вносит значительный вклад в развитие соответствующего направления науки в России и в мире» и «результаты работы были представлены в большой серии публикаций с хорошим уровнем импакт-фактора». Также во всех отзывах отмечено, что диссертация А.Ю. Пальянова полностью соответствует требованиям Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а А.Ю. Пальянов заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** их компетенцией, высокой квалификацией и достижениями в областях и направлениях науки, близких к тематике представленных в диссертации исследований, что также подтверждается соответствующими публикациями в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** программная система, включающая компоненты для моделирования тела, мышечной, нервной и сенсорной систем организма *Caenorhabditis elegans*, а также его среды обитания; также в ней реализованы возможности визуализации и интерактивного управления компьютерной симуляцией,

**предложены** научная концепция многокомпонентного подхода к проблеме создания детальной биологически обоснованной компьютерной модели организма *C. elegans*, а также методы и алгоритмы для её программной реализации с поддержкой высокопроизводительных параллельных вычислений на основе технологии OpenCL,

**доказана** перспективность предложенного подхода и созданного на его основе программного инструментария, с помощью которых удалось осуществить математическое и численное моделирование ряда основополагающих механизмов, лежащих в основе функционирования организма *C. elegans*, включая их качественные и количественные характеристики,

**введены** новые представления о взаимосвязях между профилями активности мышечных клеток *C. elegans*, получаемыми двумя различными способами – на основе картины интенсивности их флуоресценции и по профилю кривизны тела, извлекаемых из кадров видеозаписей благодаря разработанному соискателем вспомогательному программному обеспечению с элементами машинного зрения и распознавания образов.

### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

доказаны эффективность предложенной автором методики и её вклад в расширение представлений об изучаемом объекте, подтверждаемые следующими примерами:

- Численное 3D-моделирование движения *C. elegans* по поверхности геля, представленного явным образом, проведенное с высокой детализацией и при обоснованных физических и геометрических параметрах, является убедительным свидетельством в пользу корректности гипотезы о механизме движения реального организма в данном режиме, согласно которой основной движущей силой является отталкивание тела от краёв бороздки, образующейся в геле в процессе движения;
- Предложенный и реализованный в работе метод численного моделирования движения *C. elegans* в режимах плавания в толще жидкости и перемещения по поверхности геля показали, что использование физических параметров и паттернов активности мышечных клеток тела, соответствующих реальному движению, приводит к получению в симуляции значений поступательной скорости нематоды, согласующихся с её реальной скоростью для обоих типов движения.
- В контексте задачи распространения сигнала по отросткам нейронов *C. elegans* автором продемонстрирована высокая степень согласия между теоретическими расчетами, экспериментальными данными и результатами численного моделирования, на основе которых были получены интервалы значений для скорости распространения сигналов и степени их затухания,

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован** численный метод гидродинамики сглаженных частиц несжимаемой жидкости по схеме «предиктор-корректор», дополненный оригинальными функциями для работы с биологическими тканями и объектами, предложенными и реализованными соискателем;

**изложены** результаты и выводы, полученные в результате проведенного анализа современных данных о структуре, функциях и взаимосвязях между системами, образующими математические и компьютерные модели объектов исследования и происходящих в них процессов,

**раскрыты** возможности нового «гидродинамического» подхода к анализу процесса формирования трехмерной структуры белка, который продемонстрировал в численном эксперименте свои преимущества по сравнению со стандартным подходом на основе рассмотрения ландшафта поверхности свободной энергии, и который в перспективе может быть использован для создания новых моделей ионных каналов,

**изучены** на численных компьютерных моделях причинно-следственные связи между активацией механосенсорных клеток в передней части тела *C. elegans* и переключением программы управления мышечными клетками из режима «движения вперед» на режим «движение назад»; в результате анализа кадров видеозаписи определены некоторые численные характеристики этого процесса, а также высказаны предположения о недостающей информации, необходимой для понимания и моделирования данного механизма в будущем,

**проведена модернизация** математических моделей и численных методов, использованных при создании программной системы *Sibernetis*, относительно более ранних программных решений, разработанных как автором диссертации (проект *CyberElegans*), так и другими исследователями, работающими в этой области науки; это позволило получить ряд принципиально новых результатов, таких как качественное и количественное воспроизведение основных типов движения *C. elegans*, наблюдаемых у реального организма, а также переходов между ними в процессе одной и той же симуляции, задаваемой единой системой физических и биологических параметров.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены (указать степень внедрения)** созданные соискателем программные решения в области компьютерного моделирования и визуализации ряда ключевых систем, составляющих организм *C. elegans*, уже на протяжении нескольких лет используемые в составе международного некоммерческого проекта OpenWorm ([openworm.org](http://openworm.org)); созданный в результате работы над диссертацией программный инструментарий, включая исходные коды и модели, имеет поддержку основных операционных систем (Windows/Linux/MacOS) и высокопроизводительных вычислений на основе OpenCL, снабжен документацией и находится в свободном доступе в репозитории Github (<http://github.com/openworm/sibernetica>); согласно имеющейся статистике, у данной разработки довольно много активных пользователей,

**определены** перспективы практического использования программной системы Sibernetica,

область применения которой представляется шире, чем показано на примерах задач, решенных в диссертации. Так, например, в рамках магистерской работы А.А. Тарабрина (НГУ, 2015 г.), выполненной под руководством соискателя, в программной системе Sibernetica была создана модель двухкамерного сердца с трехстворчатым клапаном,

**создана** концепция дальнейшего развития направлений научных исследований, которым посвящена диссертация, а также сопровождающих их программных решений и моделей, **представлены** рекомендации относительно применения методов, алгоритмов и программных решений, предложенных в диссертации с целью исследования и моделирования *C. elegans*, для их использования в будущем применительно к более сложным живым организмам.

## **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**теория** основана на современных математических описаниях и представлениях о биофизических, нейробиологических и других аспектах исследуемых и моделируемых объектов, соотнесенных с имеющимися достоверными экспериментальными данными о них, что позволило автору разработать детальную, многокомпонентную, физически и биологически обоснованную программную систему, адекватно воспроизводящую их ключевые свойства,

**идея базируется** на том, чтобы вместо моделирования отдельных разобщенных систем независимо друг от друга, наоборот, объединить разработанные программные модули, соответствующие важнейшим образующим организм системам, в единый комплекс, обеспечивающий их взаимодействие друг с другом и с виртуальной окружающей средой, что представляло значительную сложность в реализации, однако возможность и продуктивность этого подхода были успешно продемонстрированы как один из результатов, достигнутых в данной диссертационной работе,

**использованы** математические модели и представления о морфологических, электрофизиологических, биомеханических и других свойствах исследуемых объектов и определяющих их параметров, включая анализ степени различий между данными, полученными и опубликованными разными авторами на основе разных методик, а также осуществлено сравнение характеристик, получаемых в результате анализов численных экспериментов (например, поступательной скоростью движения нематоды или скоростью распространения сигнала по отростку нейрона), с таковыми для аналогичных экспериментах на реальных объектах,

**установлено**, что предложенные и реализованные соискателем в рамках работы над диссертацией методы, алгоритмы и модели при сравнении с данными реальных экспериментов с исследуемыми объектами показали высокую степень сходства, как качественную, так и количественную, проиллюстрированную следующими примерами:

- Использование при численном моделировании в созданной автором системе *Sibernetic* физических параметров и паттернов активности мышечных клеток тела, соответствующих реальному движению (плаванию в толще жидкости или движению по поверхности геля), приводит к получению в симуляции значений поступательной скорости нематоды, хорошо согласующихся с её реальной скоростью для обоих типов движения (диссертация, стр. 175, Табл. 7);
- Сравнение движения *C. elegans* с использованием видеозаписей реальных экспериментов (и построенных на основе их анализа диаграммах зависимости профиля кривизны тела от времени) и при компьютерном моделировании при аналогичных условиях показали высокую степень сходства между результатами (диссертация, стр. 44 – Рис. 4.24, стр. 173-176, Рис. 4.40 – 4.43);
- Осуществлённый в работе анализ механизма распространения сигнала по отросткам нейронов *C. elegans* продемонстрировал высокую степень согласия между теоретическими расчетами, экспериментальными данными и результатами численного моделирования, на основе которых были получены интервалы значений для скорости распространения сигналов и степени их затухания (диссертация, стр. 182-185);
- На основе предложенной в диссертации модели генерации периодической активности мембранного потенциала мышечной клетки, снабженной моделями ионных каналов EGL-19 и EXP-2 (диссертация, разделы 5.4.5 и 5.4.6) было показано, что при многопараметрической оптимизации параметров модели могут быть получены такие их комбинации, при которых достигается высокая степень сходства реальных и смоделированных вольт-амперных кривых ионных каналов (диссертация, стр. 196-200, рис. 5.6 - 5.7) и профиль кальциевого потенциала действия (диссертация, стр. 202-203, Рис. 5.9), отличающийся от реального всего на 3.2%,

**использованы** современные методики анализа данных и доступных в форме приложений к статьям видеозаписей исследуемого объекта, отображающих варианты его поведения и режимов движения в различных средах, в том числе с использованием самостоятельно разработанных соискателем вспомогательных алгоритмических и программных средств для извлечения важных количественных характеристик изучаемых процессов.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

- Постановке всех задач, рассмотренных и решенных в диссертации;
- Анализе экспериментальных данных, фотографий и видеозаписей о моделируемом объекте, доступных из публикаций;
- Разработке алгоритмов и моделей, использованных для численного моделирования, а также для обработки и анализа данных и видеозаписей экспериментов;
- Проектировании, реализации и оптимизации программ, созданных в ходе работы над диссертацией, а также настройке их параметров, в том числе определяющих физи-ческие, биомеханические и электрофизиологические свойства моделируемых объектов;
- Проведении, анализе и интерпретации результатов численных экспериментов, осуществленных с помощью созданного программного обеспечения;
- Личном участии в подготовке основных публикаций по выполненной работе;
- Личном участии в апробации результатов исследования, включая приглашенные пленарные доклады на представительных отечественных и зарубежных конференциях.

На заседании 08 октября 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Пальянову Андрею Юрьевичу ученую степень доктора физико-математических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя

Диссертационного совета Д 003.061.02

доктор физико-математических наук,

профессор



Тененко Владимир Викторович

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 003.061.02

доктор физико-математических наук,

доцент



Сорокин Сергей Борисович

«08» октября 2019 года