

ELEKTRONICKÉ ARCHIVY (REPOZITÁŘE) BIOMEDICÍNSKÝCH MODELŮ

Jiří Kofránek

Anotace

Vzhledem k rozsahu současných biomedicínských modelů pro jejich popis (a reprodukovatelnost) nestačí pouze klasické odborné časopisy. Proto vznikly speciální elektronické archivy spojené s příslušnými simulačními platformami, určené pro tvorbu a archivaci biomedicínských modelů. Patří k nim zejména – prostředí Virtual Cell (pro tvorbu a archivaci modelů metabolických drah v buňkách), prostředí Bio Tapestry (pro tvorbu a archivaci modelů genových regulačních sítí), jazyk JSim MML a jazyk CellML spolu s příslušnými volně stažitelnými vývojovými platformami (pro tvorbu a archivaci modelů fyziologických systémů v rámci mezinárodního projektu PHYSIOME). Domníváme se, že budoucnost i v této oblasti patří také akauzálnímu jazyku Modelica, pro níž existují jak komerční tak i volně stažitelné nekomerční vývojové nástroje.

Klíčová slova

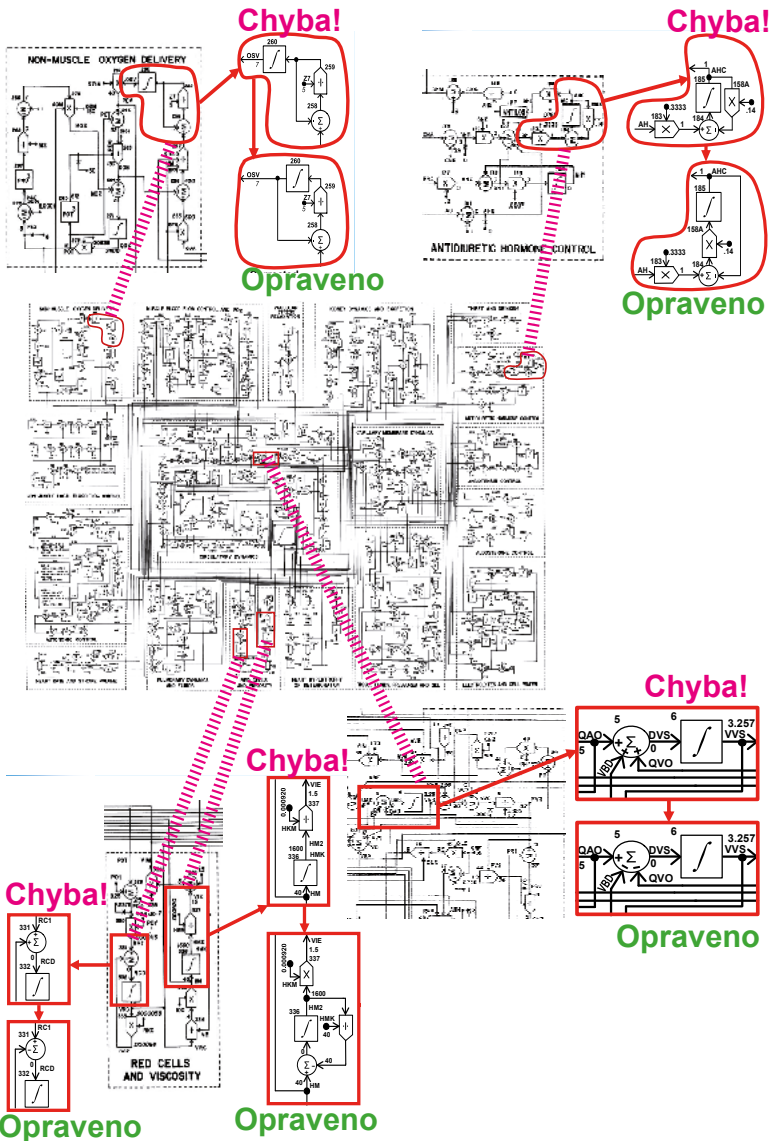
Bio Tapestry, CellML, JSim, Modelování, Modelica, Virtual Cell

1. Úvod

V experimentálních vědách musí platit, že pokud popisujeme ve vědeckém časopise nějaký výsledek, musí být uspořádání experimentu reprodukovatelné na jiném pracovišti. Ponecháme-li stranou určité podvody, které recenzenti neodhalí, pak zásada reprodukovatelnosti je klíčová pro postupné odhalování tajemství přírody. V oblasti vědeckých publikací týkajících se biomedicínských modelů je tato zásada nezdědila narušena. Ne vždy vinou autorů – často je to tím, že při tiskové přípravě se v rovnicích vynechá nějaké písmenko či index a čtenář, který se snaží popisovaný model nejen pochopit, ale i implementovat, má pak spoustu starostí.

Krom toho, biomedicínské modely jsou často natolik komplexní, že ve vymezené ploše pro článek se nejednou stačí popsat pouze základní rovnice modelu (a často ne všechny) a pak již vůbec není místo na další informace (počáteční hodnoty stavových proměnných, všechny hodnoty parametrů apod.) bez kterých není možno na jiném pracovišti model sestavit.

Někdy se to řeší pomocí schematického obrázku – klasickým příkladem je často přetiskovaný obrázek (viz Obr. 1) ze slavného článku Guytona, Colemana a Grangerova z roku 1972 [7], kde jednotlivé počítačové bloky (násobičky, děličky, sumátory, integrátory a funkční bloky) jsou propojené čarami s názvy příslušných proměnných a jejich hodnotami v ustáleném stavu. Tyto propojky spolu s bloky představují jednotlivé rovnice a celá síť dohromady tvoří soustavu rovnic reprezentující tehdejší představy o regulaci oběhu a návazném vlivu jednotlivých fyziologických subsystémů. Guytonův model byl jedním z prvních rozsáhlých modelů, který propojil různé fyziologické subsystémy do jednoho



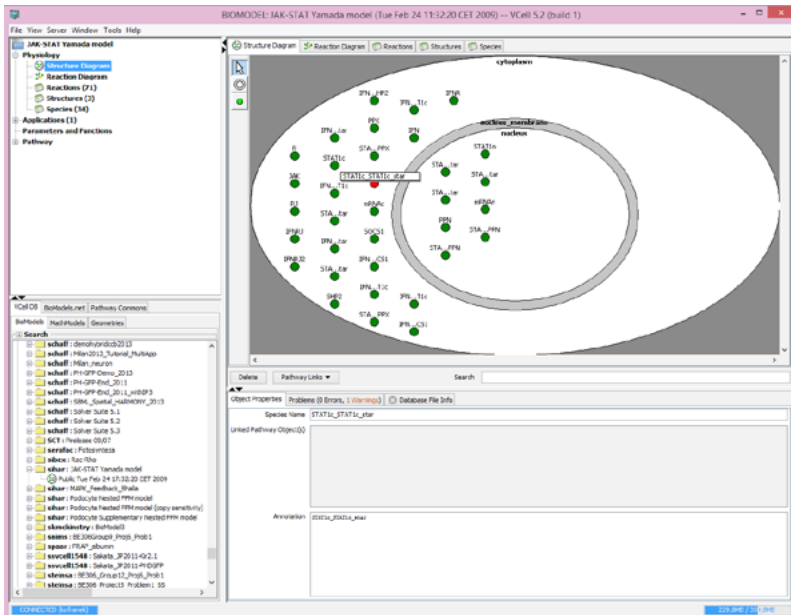
Obrázek 1 – Oprava chyb v původním Guytonově diagramu. Na funkčnost modelu to nemělo vliv, protože model byl původně realizován v jazyce Fortran. Bez opravy těchto chyb ale dlouho selhávala implementace Guytonova modelu do Simulinku.

celku a založil tak směr fyziologického výzkumu, který je dnes označován jako integrativní fyziologie. Grafická struktura Guytonova modelu bývá často přetiskována, ale ne vždy se uvádí, že jsou v ní chyby [15]. Na funkčnost modelu to nemělo vliv, protože model byl původně realizován v jazyce Fortran. Grafické vyjádření struktury modelu pochází z disertační práce Thomase Colemana – byl to ručně kreslený obrázek, který je dodnes vystavován jako relikvie v Mississippi University Medical Center. Guytonovu-Colemanovu notaci k dokumentaci modelů tehdy převzali jiní autoři - např. Ikeda a spol. z Japonska [12] nebo Amosov a spol. z Ukrajiny [1].

V té době to byly jenom obrázky, dnes už existují nástroje (např. Simulink od Mathworksu®), kde grafická forma realizace struktury modelu je přímou součástí modelovacího prostředí. Je zajímavé, že bloky v Simulinku jsou velmi podobné původním blokům v Guytonově-Colemanově notaci. Díky chybám v obrázku ale nešlo jednoduše převést klasický model do Simulinku [15].

Dnes našťástí bývá už ne tak řídkým zvykem, že autor v publikaci uvádí odkaz na nějaký zdroj, kde lze model stáhnout. Krom toho řada časopisů umožňuje připojit k článku elektronický appendix, kde je možné podrobně model popsat a případně uložit i jeho zdrojový kód.

Tím ale trápení nekončí – modely jsou realizované v určitých softwarových prostředích a ze zdrojového kódu modelu v některém modelovacím nástroji nemusí vůbec být snadné odhalit hledané hodnoty a vztahy, pokud model



Obrázek 2 – Ukázka modelu v prostředí Virtual Cell. Interaktivní strukturální diagram označuje umístění jednotlivých látek v buňce z modelu vybraného z databáze.

chceme implementovat v nějakém jiném modelovacím prostředí. A to už vůbec nehovořím o tom, že ne vždy jsou modely ve zdrojovém tvaru dobře dokumentované.

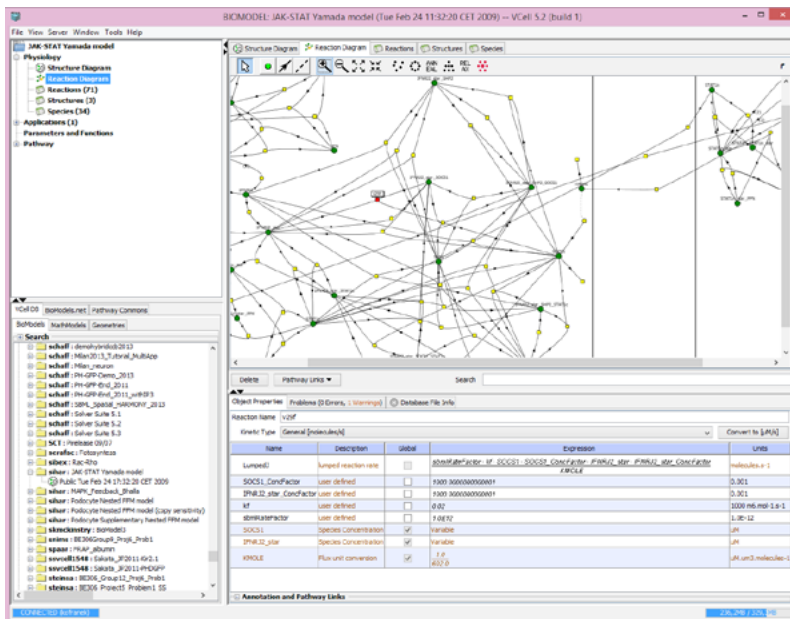
Pro účely vědecké komunikace v oblasti modelování tedy klasické publikační nástroje nestačí.

Proto byla dnes vyvinuta řada speciálních softwarových prostředí, umožňujících v nějaké dohodnuté notaci modely biomedicínských systémů popisovat, archivovat (a často i spouštět). Tyto elektronické archivy modelů (někdy se jim také říká repositáře) jsou závislé na modelovací doméně a příslušné vědecké komunitě která je využívá.

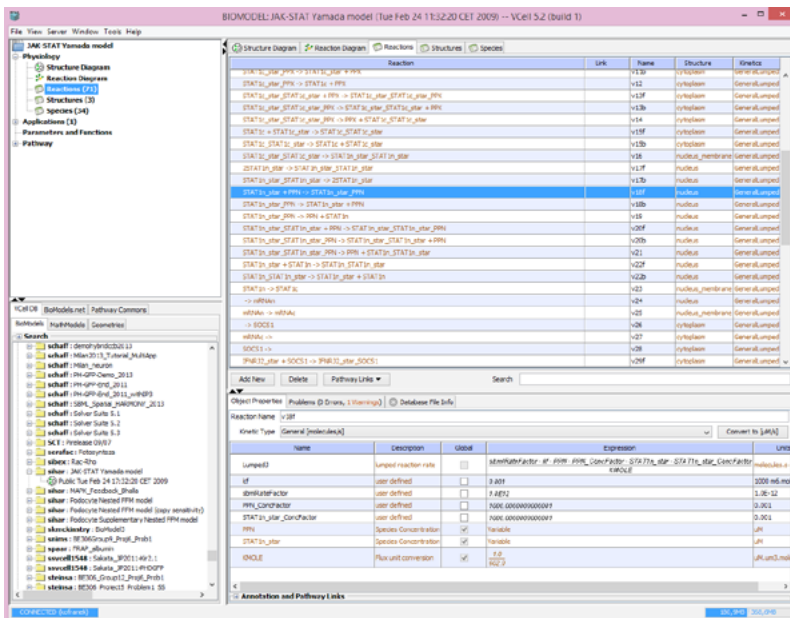
2. Nástroje pro tvorbu a archivaci buněčných modelů

Pro vizualizaci a simulaci buněčného metabolismu a buněčných signálových drah byl vytvořen projekt **Virtual Cell** (<http://vcell.org>). Tento projekt byl vyvinut v USA, v ústavu UConn Health center of Bioscience Connecticut, těsně spojeným s University of Connecticut. Dnes kolem tohoto projektu existuje poměrně široká plejáda uživatelů. Vývojové prostředí Virtual Cell je propojeno s řadou databází i se seznamem nejrůznějších modelů (viz obr. 2-4). Prostředí funguje na principu klient-server.

Prostředí klienta je volně stažitelné z http://vcell.org/vcell_software/login.html.



Obrázek 3 – Ukázka modelu v prostředí Virtual Cell. Interaktivní reakční diagram zobrazuje v modelu uvažované metabolické reakce a jejich parametry.



Obrázek 4 – Ukázka modelu v prostředí Virtual Cell. Interaktivní strukturální diagram umožňuje vybrat ze seznamu jednotlivé metabolické reakce a zobrazit (nebo případně modifikovat) jejich parametry.

Je k tomu i docela obsažný videotutoriál, který nového uživatele naučí jak s tímto nástrojem zacházet:

https://www.youtube.com/playlist?list=PLae2WZNUbunqmRIODVVK-NU5gm0_y3mNC.

Na této internetové adrese se nacházejí nejrůznější další výukové materiály:

http://vcell.org/vcell_software/user_materials.html?current=seven.

A uživatelské příručky jsou zde:

http://vcell.org/vcell_software/user_guide.html?current=four.

Pro popis modelů metabolických drah, buněčných signálních drah apod. byl vytvořen značkovací (XML) jazyk SBML (viz <http://www.cellml.org>). Kolem tohoto jazyka existuje poměrně široká komunita uživatelů. S notací jazyka SBML pracuje řada aplikačních softwarových nástrojů a příslušné modely soustřeďuje BioModels Database (obr. 6). K řadě těchto modelů je v této databázi připojena podrobná dokumentace s křížovými odkazy na odbornou literaturu (<http://www.ebi.ac.uk/biomodels-main>).

3. Nástroje pro tvorbu a archivaci modelů genových regulačních sítí

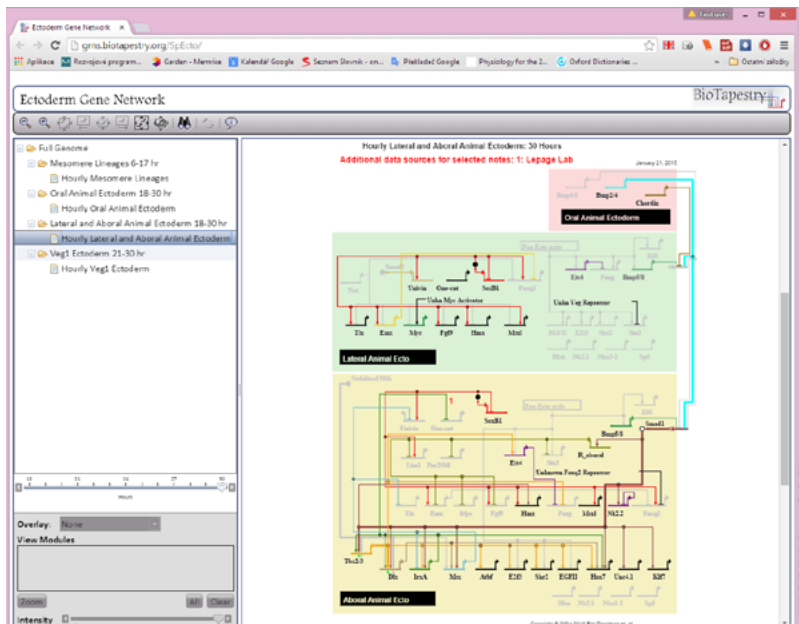
Pro modelování genových regulačních sítí (kdy exprese jednotlivých genů je blokována nebo aktivována transkripčními faktory – které jsou zase výsledkem

Obrázek 5 – Databáze BioModels patří k velmi užívaným elektronickým archivům dokumentovaných modelů zejména z oblasti buněčného metabolismu.

exprese jiných genů) je určen projekt Bio Gobelín, tedy anglicky „Bio Tapestry“ z Caltechu (California Institut of Technology), z laboratoře Erica Davidsona (<http://www.biotapestry.org>). Genové regulační sítě vypadají jako svého druhu stavové automaty (exprese genu závisí na přítomnosti příslušných transkripčních faktorů) – výsledkem exprese genu je tvorba bílkoviny, která rovněž může být transkripčním faktorem. Editor a simulátor genových sítí může vizualizovat postupné změny exprese jednotlivých genů a po porovnání s experimentálními daty pomůže vysvětlit složité pochody zejména při embryonálním vývoji (obr. 6). S tímto nástrojem je spojen opět příslušný elektronický archiv modelů a komunita uživatelů.

Prostředí Bit Tapestry je napsané v Javě, takže jde spouštět na různých systémech. Editor jde spouštět i z prohlížeče (<http://www.biotapestry.org/webStart/bioTapestryEditor.jnlp>) nebo i jako lokální aplikace – zde je odkaz na příslušný instalátor: <http://www.biotapestry.org/#download>.

Zde je odkaz na tutoriál: <http://www.biotapestry.org/quickStart/QuickStart.html>



Obrázek 6 – Ukázka stavu části genové sítě v embryonálním vývoji mořského ježka (*Strongylocentrotus purpuratus*) v prostředí Bio Tapestry.

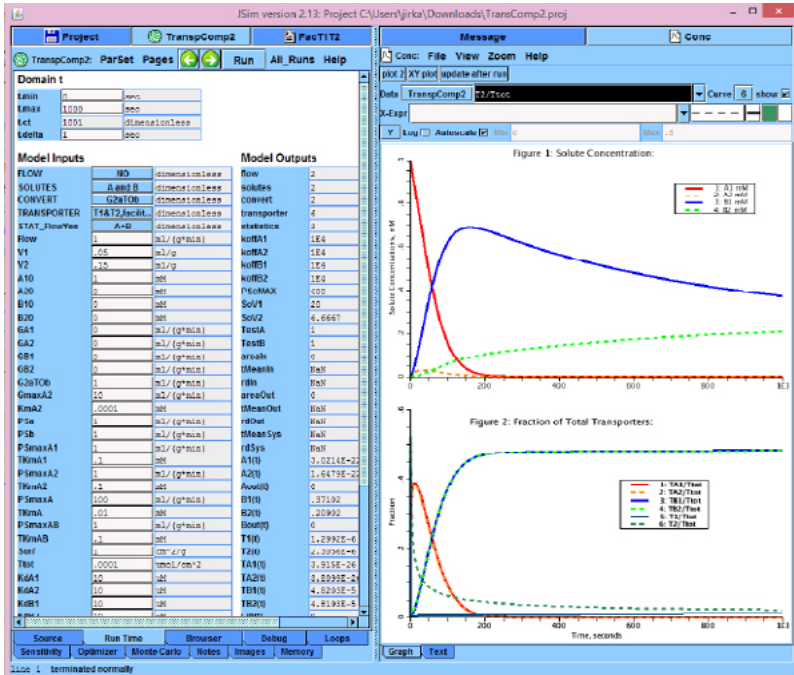
a na této adrese je spousta další dokumentace: <http://www.biotapestry.org/#documentation>

4. Projekt Physiome

Physiome (<http://www.physiome.org/About/index.html#physiome>) je mezinárodní projekt, který se snaží integrovat znalosti od buněčné, přes orgánovou až po úroveň celého organismu s cílem pochopit jak to celé funguje dohromady [2,11].

Jde v podstatě o formalizaci biologie a fyziologie – ve fyzice proces formalizace (tj. nahrazení verbálního popisu formalizovaným jazykem matematiky) proběhl dávno, v biologii a v medicíně proces formalizace (díky složitosti) přichází až s výpočetní technikou. Základem jsou modely (ty vlastně nejsou nic jiného než řešení formalizovaně popsané fyziologické reality pomocí soustavy rovnic) – chování modelu je v podstatě pouze dedukce toho jak by se systém choval na základě formálně popsaných předpokladů. Pak je samozřejmě nutné porovnání s reálnými experimenty a pozorováními, které pak vedou k zavržení („tak to není“), nebo ke korekcím modelu. Tímto způsobem postupně docházíme k lepšímu porozumění toho, jak to vlastně v biologii a fyziologii funguje, viz: <http://www.physiome.cz/atlas/info/00/index.htm>.

Poprvé byl návrh na vytvoření mezinárodního projektu Physiome předložen



Obrázek 7 – Modely v jazyce JSim, dostupné v rozsáhlé archivační databázi projektu Physiome (<http://www.physiome.org/jsim/db>) je možné prohlížet, modifikovat a spouštět ve volně stažitelném prostředí jazyka JSim.

v roce 1993 na mezinárodním kongresu světové organizace fyziologů (International Union of Physiological Sciences – IUPS) v Praze Jamesem Bassingthwaigtem z University of Washington (<http://depts.washington.edu/bioe/portfolio-items/bassingthwaighte>) a setkal se tehdy s poněkud chladným přijetím.

Velmi rychle se to ovšem otočilo, a na následujícím kongresu IUPS v Petrohradě byl projekt Physiome jedním z důležitých bodů jednání kongresu. Dnes už o účelnosti tohoto formalizačně–integračního směru ve fyziologii a medicíně nikdo nepochybuje.

Physiome je dnes klíčový projekt IUPSu: viz <http://www.iups.org/physiome-project>, <http://www.physiome.org>, <http://physiomeproject.org>.

Součástí projektu Physiome je i projekt Evropské unie: Virtual Physiological Human:

<http://physiomeproject.org/about/the-virtual-physiological-human>,
<http://www.vph-institute.org>.

Do projektu Physiome je zapojeno po celém světě spousta pracovišť:

<http://www.physiome.org/Links>.

5. Repozitáře fyziologických modelů v projektu Physiome

V projektu Physiome dnes existují dvě světová velká centra soustřeďující velké databáze fyziologických modelů.

První centrum (založené Jimem Bassingthwaigtem) je právě na výše zmiňované Washington University, kde se pro databázi modelů využívá jazyk JSim MML.

Na této adrese je možno získat popis tohoto jazyka, instalační zdroje a tutoriály: <http://www.physiome.org/jsim>.

Prostředí pro tvorbu a spouštění modelů napsaných v jazyce JSim je naprogramováno na základě jazyka Java, takže se dá snadno nainstalovat v různých platformách (viz obr. 7). V tomto prostředí je možné modifikovat a spouštět modely z rozsáhlé databáze modelů: <http://www.physiome.org/jsim/models>.

Druhá velká databáze modelů fyziologických systémů je na Novém Zélandu – tam je klíčovou postavou Peter Hunter (<https://unidirectory.auckland.ac.nz/profile/phun025>). Petr Hunter vybudoval špičkové pracoviště (na půl cesty mezi Amerikou a Evropou) na Novém Zélandu <http://www.abi.auckland.ac.nz/en.html>.

Novozélandské pracoviště využívá pro popis modelů jazyk CellML: <http://www.cellml.org>.

Z následující adresy se dají stáhnout nástroje pro prohlížení, vytváření a spouštění modelů v tomto jazyce (existuje také i nástroj pro přepis CellML do jazyka JSim): <http://www.cellml.org/tools>.

Pro simulaci CellML je vyvinut nástroj OpenCell – zde lze stáhnout instalátor: <http://www.cellml.org/tools/opencell>.

V jazyce CellML je vytvořena velká databáze modelů: <https://models.physiomeproject.org>, <https://models.physiomeproject.org/e>

Jednotlivé modely jsou převzaty z literatury a přeprogramovány do CellML (nebo JSim) – ke každému modelu je připojena více méně podrobná dokumentace – někdo (zpravidla z Hunterova institutu) se o vytvoření propojené dokumentace stará (viz položku Curation Status) např.

https://models.physiomeproject.org/exposure/2caa4ffba377d202567e-c5e5e8f1cfce/NFATMyocyte_ShenProtocol_Submodel.cellml/view.

Stažený model z databáze se potom dá odsimulovat v prostředí OpenCell. Nicméně velké a rozsáhlé modely – příkladem je například model HumMod – se v tomto prostředí simulovat nedají. Ostatně, předchůdce HumModu, Gytonův model z roku 1992, který byl Dr Jean-Pierre Montani naprogramován v jazyce C, byl v roce 2008 převeden do CellML pouze po jednotlivých blocích (a dohromady nefunguje).

Pro modely dynamiky tkání, které jsou popisovány pomocí prostorových polí a parciálních derivací se používá jazyk FieldML, který je rozšířením jazyka

The screenshot shows a web browser window displaying the CellML website. The main content area is titled "Description of Guyton circulatory dynamics module" and includes sections for "Model Status", "Model Structure", and "Model Curators". The "Model Status" section notes that the model has not been validated. The "Model Structure" section describes the model as a translation of Guyton's work on circulatory regulation. The right sidebar contains sections for "Model Curators", "Collaboration", "Downloads", "Views Available", and "License". At the bottom of the page, there are several diagrams illustrating the model's structure and components.

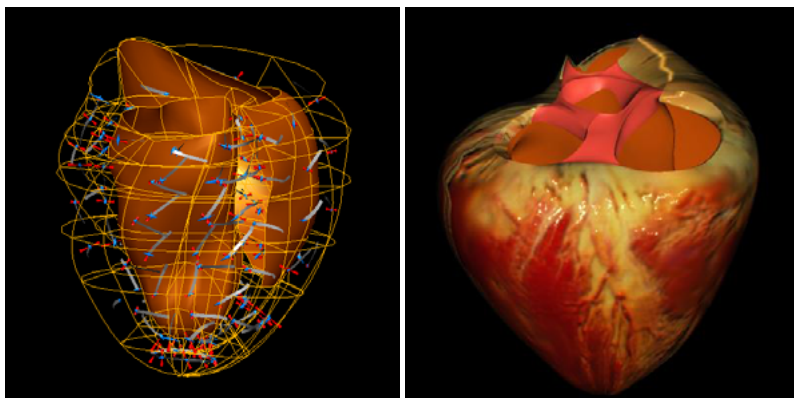
Obrázek 8 – Archiv modelů CellML v rámci projektu Physiome soustřeďuje podrobně dokumentované modely napsané v jazyce CellML, které lze prohlížet, editovat a spouštět ve volně stažitelném prostředí OpenCell.

CellML. Jazykem FieldML je např. popsán model umožňující simulovat dynamiku srdečního stahu (viz obr. 9). Řešení těchto úloh je velmi náročné na výpočetní kapacitu, a v databázi je proto zatím jen několik modelů.

6. Model HumMod

Model HumMod [8-10] je možno získat z adresy <http://hummod.org>.

Z této adresy se tlačítkem „Get Started“ dá stáhnout zdrojový kód tohoto modelu, a zároveň i překladač a spouštěč (pro systém Windows). Model Hummod se dá proto snadno nainstalovat i spouštět. HumMod představuje dnes



Obrázek 9 – Ukázka výstupů z modelu dynamiky srdečního stavu, napsaného v jazyce FieldML.

nejrozsáhlejší model z oblasti lidské fyziologie. Problém je v tom, že zdrojový text modelu (a jeho rovnice) je napsán ve speciálním jazyce typu XML, je rozestřen v mnoha složkách a souborech a je proto na první pohled hodně nesrozumitelný. To vedlo také k tomu, že tento nejrozsáhlejší model v projektu Physiome nenalezl příliš velké rozšíření – v repozitáři CellML je třeba obsažen popis předchůdce modelu HumMod – model Guytona z roku 1992 [3] a to ještě rozdělený do řady bloků (a ne jako jeden celek).

My jsme tento model implementovali v jazyce Modelica (a v oblasti acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů i rozšířili) – což vedlo k mnohem srozumitelnější struktuře modelu [14].

Naše současná verze modelu – nazýváme ji Physiomodel – využívající modelickou knihovnu Physiolibary [16-18] je na adrese <http://www.physiomodel.org/>.

5. Fyziologické modely v jazyce Modelica

Jazyk Modelica (<https://www.modelica.org>) patří k moderním simulačním jazykům využívající tzv. akauzální popis modelu (akauzální proto, že model popisujeme rovnicemi a o překladači přenecháváme vyřešení problému, jak z těchto rovnic vytvořit simulační výpočet, kdy se kauzálně ze vstupů modelu počítají výstupy).

Modelica [4,5,6,13,19] vznikla původně jako akademický univerzitní projekt ve Švédsku na univerzitách v Lundu a Linköpingu mimo zájem velkých výrobců simulačního softwaru. Na těchto univerzitách vznikly malé spin-off firmy, které vyvíjeli softwarové prostředí pro tento jazyk – v Lundu to byla firma Dynasim (její nástroj se nazýval Dymola) a v Linköpingu firma MathCore (její produkt se nazýval MathModelica).

Velmi brzy se ale ukázalo, že Modelica umožňuje popis rozsáhlých hierarchických multidoménoých modelů a proto našla velké uplatnění v průmyslu (zejména automobilovém, leteckém, modelování elektráren, robotů apod.).

Nyní existuje několik komerčních implementací jazyka Modelica a původní univerzitní spin-off firmy jsou dnes součástí velkých koncernů. Dassault Systems koupil Dynasim a používá Dymolu ve svých produktech pro inženýrské konstruování. Wolfram integroval Mahtmodelicu pod názvem System Modeler do svého produktu Mathematica.

Krom komerčních vývojových nástrojů je ale vyvíjen i nekomerční open-source vývojový nástroj Open Modelica – <https://openmodelica.org>. Open Modelica je nyní dobře využitelná a poměrně spolehlivá platforma pro modelování i rozsáhlých systémů.

V oblasti fyziologie a biologie nebyla Modelica dosud mnoho využívána. Naše zkušenost s implementací rozsáhlého modelu HumMod v Modelice vedla k tomu, že jsme pro podporu modelování fyziologických systémů v jazyce Modelica vytvořili speciální knihovnu Physiobrary [16-18] – <http://www.physiolibrary.org> (a za ní jsme v roce 2014 dostali na mezinárodní modelikové konferenci první cenu – viz <http://www.physiolibrary.org/documents/ModelicaFreeLibraryAward2014.pdf>).

7. Závěr

Věříme, že v budoucnu jazyk Modelica může být jedním z nástrojů pro vytváření databází fyziologických modelů – struktura modelů v Modelice je (díky akauzálnímu principu a objektově orientované struktuře) mnohem blíže struktuře modelované reality, než modely napsané v XML-based jazycích typu CellML. Krom toho, na rozdíl od nástrojů jazyka CellML a JSim se nemusíme starat o vývoj jazyka a příslušných simulačních nástrojů – o to se postará tlak průmyslu, kde se Modelica stále šířeji uplatňuje.

Literatura

- [1.] Amosov, N. M., Palec, B. L., Agapov, G. T., Ermakova, I. I., Ljabach, E. G., Packina, S. A., a další. (1977). *Těoretické a experimentální fyziologické systémy*. Kiev: Naukova Dumka.
- [2.] Bassingthwaite, J. B. (2000). *Strategies for the Physiome Project*. *Annals of Biomedical Engineering*, 28, str. 1043-1058.
- [3.] cellML. (2010). *Description of Guyton 1992 Full cardiovascular circulation model*. [Online] http://models.cellml.org/exposure/cd10322c000e6ff64441464f8773ed83/Guyton_Model_1-0.cellml/view
- [4.] Fritzson, P. (2003). *Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 2.1*. Wiley-IEE Press. ISBN 0-471-47163-1
- [5.] Fritzson, P. (2012) *Introduction to Modeling and Simulation of Technical and Physical Systems with Modelica*. Wiley-IEE Press, ISBN 978-1-118-0168-6
- [6.] Fritzson, P. (2014) *Principles of Object-Oriented Modeling and Simulation with Modelica 3.3: A Cyber-Physical Approach*. John Wiley & Sons, ISBN-13: 978-1118859124
- [7.] Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Grander, H. J. (1972). *Circulation: Overall Regulation*. *Ann. Rev. Physiol.*, 41, str. 13-41.
- [8.] Hester, R. L., Coleman, T., & Summers, R. L. (2008). *A multilevel open source model of human physiology*. *The FASEB Journal*, 22, str. 756.

- [9.] Hester, R. L., Ilescu, R., Summers, R. L., & Coleman, T. (2010). Systems biology and integrative physiological modeling. *Journal of Physiology*, published ahead of print December 6, 2010, doi:10.1113/jphysiol.2010.201558, str. 1–17.
- [10.] Hester R, Brown A, Husband L, Ilescu R, Pruett WA, Summers RL and Coleman T (2011). HumMod: A modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Front. Physio.* 2:12. doi: 10.3389/fphys.2011.00012
- [11.] Hunter, P. J., Robins, P., & Noble, D. (2002). The IUPS Physiome Project. *Pflügers Archive-European Journal of Physiology* (445), str. 1-9.
- [12.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). A Model of Overall Regulation of Body Fluids. *Ann. Biomed. Eng.*, 7, str. 135-166.
- [13.] Kofránek, J. (2013). Modelica. Medsoft 2013, str. 64-114, práce je dostupná na adrese: http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2013/Medsoft_2013_Kofranek2.pdf
- [14.] Kofránek, J., Mateják, M. & Privitzer, P. (2011) HumMod - large scale physiological model in Modelica. Proceedings of 8th. International Modelica conference, Dresden, Germany, March 20-22, 2011, Dresden, Linköping Electronic Conference Proceedings (ISSN: 1650-3686), str. 713-724, Dostupno na: <http://www.ep.liu.se/ecp/063/079/ecp11063079.pdf>
- [15.] Kofránek, J & Rusz, J. (2010). Restoration of Guyton diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. *Physiological Research*, 59, str. 897-908 Práce je dostupná na adrese http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/59/59_897.pdf
- [16.] Mateják, M., Kulhánek, T., Šilar, J., Privitzer, P., Ježek, F. & Kofránek, J. (2014). Physiobrary - Modelica library for Physiology, In Conference Proceeding, 10th International Modelica Conference, March 12, 2014, Lund, Sweden, (DOI:10.3384/ECP14096499).
- [17.] Mateják, M. (2014). Physiology in Modelica, *MEFANET Journal* 2014; 2(1); ISSN:1805-9171. Available at WWW: <http://mj.mefanet.cz/mj-03140307>
- [18.] Mateják, M. (2014). Physiobrary - fyziológia v Modelice, *Medsoft 2014*, March 26, 2014, ISSN:1803-8115, ISBN:978-80-86742-38-0, pg.165-172
- [19.] Tiller M.,M. (2001). *Introduction to physical modeling with Modelica*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001. ISBN 978-9-7923-9367-4.

Kontakt:

Doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Oddělení biokybernetiky a počítačové

podpory výuky

ÚPF 1. LF UK Praha

U nemocnice 5

128 53 Praha 2

tel: 777686868

e-mail: kofranek@gmail.com