

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

д. ф.-м. н. Воропаевой Ольги Фалалеевны на диссертационную работу Сенотрусовой Софьи Дмитриевны «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Сенотрусова Софья Дмитриевна в 2016 г. окончила с отличием бакалавратуру механико-математического факультета Новосибирского государственного университета по направлению подготовки 01.03.03 (01.04.03) «Механика и математическое моделирование», а в 2018 г. окончила с отличием магистратуру по тому же направлению. В настоящее время работает и учится в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий».

На каждом этапе обучения научная работа Сенотрусовой С. Д. была посвящена одной из самых обсуждаемых в современной биомедицине и клинической практике проблем – изучению белка p53 и связанных с ним белков и микроРНК, от которых зависит возникновение и исход многих видов инсультов, деменций, фиброзов, онкологических заболеваний, а также результаты химио- и радиотерапии.

Перед диссертанткой была поставлена задача применения технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента, определенной в работах А. Н. Колмогорова, А. Н. Тихонова, А. А. Самарского, Г. И. Марчука, С. К. Годунова, Н. Н. Яненко, Ю. И. Шокина, их учеников и коллег, для исследования базовых закономерностей функционирования биологической системы p53–белок-ингибитор–микроРНК, которая, среди прочего, контролирует генетическую программу самоликвидации клетки (апоптоза). Конкретная задача состояла в анализе применимости малоразмерных математических моделей, основанных на кинетической модели типа Гольдбетера–Кошланда и дифференциальных уравнениях с запаздывающими аргументами, для изучения базовых принципов функционирования биологической системы и механизмов, обеспечивающих регуляторную функцию микроРНК в этой системе. Ввиду разнообразия микроРНК внимание концентрировалось только на тех микроРНК, которые сами являются мишенью p53 (положительная прямая или обратная связь). Выбор в пользу минимальных моделей обусловлен как попыткой применения

элементов системного подхода, так и уровнем идеализации сигнального пути p53, который является общепринятым в лабораторных экспериментах, связанных с количественным анализом динамики откликов системы на повреждения ДНК.

С. Д. Сенотрусова полностью справилась с поставленной задачей. За время работы она выполнила несколько важных циклов исследований, результаты которых объединяются в общий подход к моделированию. Этот подход включает новую минимальную базовую модель и основанную на ней иерархию моделей разной степени полноты, а также результаты анализа характерных состояний и общих закономерностей функционирования системы биомаркеров p53-зависимого апоптоза с привлечением широкого круга экспериментальных данных. Выполнен полный цикл исследований, предусмотренных классической методологией математического моделирования, с поправкой на высокий уровень неопределенности объекта, его свойств, содержательной и математической моделей. На примере упрощенной модели рассмотрен вопрос о связи решений дифференциальных уравнений с запаздыванием и системы ОДУ высокой размерности, которую предсказывали результаты Г. В. Демиденко, В. А. Лихошвая, С. И. Фадеева и их коллег и которая, в определенной мере, подтверждает адекватность принятой в диссертационной работе стратегии моделирования многостадийного процесса. На основе численного анализа широкого круга лабораторных экспериментов показано, что а) p53-зависимые микроРНК, являющиеся регуляторами одного из белков-ингибиторов, обеспечивают синергический эффект гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК при гамма-облучении раковых клеток или химиотерапии; б) синергический эффект является ключевым звеном механизма зарождения и развития целого ряда дегенеративных заболеваний; в) микроРНК из семейства miR-34 в связке с другими p53-зависимыми микроРНК, являющимися отрицательными регуляторами белков-ингибиторов p53, демонстрируют аддитивный эффект активации p53 и, как следствие, p53-зависимого апоптоза раковых клеток, превышающий эффект от активации каждого из этих микроРНК. Эти результаты согласуются с известными представлениями, а последний из них получил подтверждение в более поздних лабораторных экспериментах Mansoori V. et al. (2021).

Следует отметить, что вся работа Софьи Дмитриевны Сенотрусовой базируется на анализе экспериментальных данных о структуре, связях и механизмах функционирования сложных биохимических процессов при передаче сигналов о повреждении. Она включает также разработку эффективного численного алгоритма решения прямой и обратной коэффициентной задачи для жестких нелинейных систем функционально-

дифференциальных уравнений с запаздыванием и систем обыкновенных дифференциальных уравнений высокой размерности, создание комплекса программ и проведение больших серий методических расчетов, без которых уровень доверия к полученным результатам численного анализа не был бы достаточно высоким.

Практическая значимость полученных результатов обусловлена следующим. Разработанный подход к математическому моделированию, полученные с его применением модели и численные алгоритмы могут быть использованы при проведении исследований общих закономерностей функционирования больших систем с высоким уровнем неопределенностей в биологии, медицине, химии, экологии и др. Результаты численного анализа могут быть полезны при определении стратегии проведения лабораторных исследований, в том числе связанных с оценкой диагностического и терапевтического потенциала р53-зависимых микроРНК при дегенеративных заболеваниях.

Достоверность полученных результатов обеспечивается проведением больших серий методических расчетов, анализом чувствительности модели и сопоставлением с широким кругом известных экспериментальных данных.

С. Д. Сенотрусова принимала самое непосредственное и активное участие во всех без исключения этапах моделирования. По результатам проведенных исследований опубликовано 39 печатных работ в изданиях, индексируемых в РИНЦ, WoS и/или Scopus, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 16 статей в трудах и 15 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Сенотрусова С. Д. неоднократно выступала с докладами о полученных результатах на конференциях разного уровня и научных семинарах. Отдельные этапы работы выполнялись в рамках программы Президиума РАН № 2016-PRAS-0014 «Математическое моделирование функционирования сети онкомаркеров» (2016–2017), поддерживались грантом Президента РФ для государственной поддержки ведущей научной школы академика Ю. И. Шокина № НШ-7214.2016.9 (2016–2017), стипендиальными программами Правительства РФ (2019–2020, приказ Минобрнауки РФ № 661 от 30.08.19) и международной компании Baker Hughes (2017, 2018), отмечались стипендией им. академика Н. Н. Яненко (2016) и дипломами 1 степени Международной научной студенческой конференции МНСК-2016 и МНСК-2017.

За время работы над диссертацией С. Д. Сенотрусова проявила себя как исключительно добросовестный, увлеченный и преданный науке исследователь, квалифицированный специалист, способный решать сложные

задачи в области математического моделирования. Она продемонстрировала навыки владения современными численными методами, способность самостоятельно выполнять теоретические исследования, проводить вычислительные эксперименты и анализировать полученные результаты.

Считаю, что диссертационная работа С. Д. Сенотрусовой удовлетворяет всем требованиям ВАК России, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама Сенотрусова Софья Дмитриевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории технологий анализа
и обработки биомедицинских данных
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных
технологий»

д. ф.-м. н., с. н. с.
16.06.2021

Воропаева Ольга Фалалеевна

630090, г. Новосибирск
просп. Академика Лаврентьева, 6
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр информационных и вычислительных технологий»
Рабочий телефон: 8 (383) 330 85 70
Электронная почта: vorop@ict.nsc.ru
16.06.2021

Подпись В.Н.С. Воропаевой О.Ф. Верна.

Уч. секретарь

ФИЦ ИТ



Рылов С.А.