

В Диссертационный совет Д 999.141.03 на базе  
ФГБУ науки Института динамики систем и теории управления  
им. В.М. Матросова Сибирского отделения РАН,  
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр  
информационных и вычислительных технологий»,  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет  
телекоммуникаций и информатики»

### ОТЗЫВ

*на автореферат диссертации Сенотрусовой Софьи Дмитриевны  
«Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров  
дегенеративных заболеваний», представленную на соискание учёной степени кандидата  
физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое  
моделирование, численные методы и комплексы программ*

В медицине с помощью математических методов исследования изучают процессы, происходящие на уровне целостного организма, его систем, органов и тканей (в норме и при патологии); заболевания и способы их лечения; приборы и системы медицинской техники; популяционные и организационные аспекты поведения сложных систем в здравоохранении.

Термином «дегенеративные заболевания» определяется большая группа заболеваний преимущественно позднего возраста, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно – постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. Наиболее известными представителями этого класса заболеваний человека являются болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Поскольку в развитых странах мира наблюдается неуклонное старение населения, общая частота дегенеративных заболеваний имеет четкую тенденцию к увеличению. При этом следует помнить, что указанные страдания затрагивают как психику человека (потеря памяти и в конечном счете деменция при болезни Альцгеймера), так и его способности двигаться и обслуживать себя (скованность, дрожание, расстройства ходьбы при болезни Паркинсона). Таким образом, социальная значимость данной проблемы очевидна.

К сожалению, для большинства дегенеративных болезней отсутствуют радикальные методы лечения, которые позволили бы полностью остановить патологический процесс и тем более обратить его вспять. Возможности симптоматической помощи таким пациентам ограничены, причем в поздних стадиях лечение особенно затруднено и нередко сопровождается многочисленными осложнениями, которые нередко могут быть даже «хуже» самой болезни.

Согласно современным представлениям, ключевое значение в стратегии борьбы с дегенеративными заболеваниями придается максимально ранней диагностике патологического процесса и в особенности – диагностике болезни в ее латентной стадии, которая означает, что на клеточном и молекулярном уровне болезнь уже началась и определенная часть нейронов уже погибла, но человек пока не ощущает себя больным и со стороны может выглядеть «в полном порядке».

Задача диагностики латентной стадии нейродегенерации базируется на двух составляющих: выделение факторов риска и формирование групп риска – лиц с высокой предрасположенностью к развитию болезни; установление биомаркеров ранней и пресимптоматической стадии дегенеративного процесса. Биомаркеры – это различные лабораторно-инструментальные показатели состояния организма, которые могут «сигнализировать» о текущем неблагополучии.

Выявление у человека из группы риска одного или нескольких маркеров дегенеративного процесса позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать наличие латентной стадии болезни и поставить вопрос о проведении ранней терапии, направленной на предотвращение прогрессирования.

Поэтому изучение механизмов управления клеточной реакцией на повреждение ДНК через сложную систему положительных и отрицательных прямых и обратных связей белка p53 («стража генома») с другими белками и с многочисленными микроРНК – важная научная проблема, с решением которой связывается прогресс в ранней диагностике и терапии онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и многих других опасных заболеваний. Актуальность проблемы не вызывает сомнения.

Несомненной научной новизной характеризуются:

- численные алгоритмы решения прямых и обратных коэффициентных задач, связанных с моделированием биохимических процессов и гипотетических генных сетей;
- разработанная новая базовая минимальная математическая модель функционирования системы p53-белок-ингибитор-микроРНК (положительная обратная связь p53-микроРНК, реализующаяся через регуляторное воздействие микроРНК на белок-ингибитор p53);
- комплексное исследование функционирования ряда наиболее важных сегментов сигнального пути p53, которое включает в себя разработку иерархии новых более полных моделей и численное моделирование функционирования системы при терапевтических воздействиях на раковые клетки и при дегенеративных заболеваниях, сопровождающихся оксидативным стрессом;
- численный анализ общих закономерностей функционирования системы p53-белок-ингибитор-микроРНК, определяющих диагностический и терапевтический потенциал p53, его ингибиторов и p53-зависимых микроРНК.

Тема и результаты исследования соответствуют Паспорту специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ по трем составляющим: предложены эффективные численные алгоритмы решения прямых и обратных коэффициентных задач, связанных с моделированием биохимических процессов и гипотетических генных сетей; разработан программный комплекс решения таких задач; разработаны новые базовые математические модели функционирования системы p53-белок-ингибитор-микроРНК, системы p53-белок-ингибитор, основанные на функционально-дифференциальных уравнениях с запаздыванием.

Наличие в работе новой модели функционирования системы p53-белок-ингибитор-микроРНК и выполнение численного анализа общих закономерностей функционирования этой системы дает основание рассматривать работу в рамках отрасли физико-математических наук.

Работа соответствует принятым требованиям по содержанию и оформлению. Результаты исследования прошли необходимую апробацию на научных конференциях и в виде публикаций, в том числе в семи изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Определено авторское участие в публикациях. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Отдельные этапы работ выполнялись в рамках программы Президиума РАН, поддерживались грантом Президента РФ, стипендиальными программами Правительства РФ и Международной технологической компании, отмечались стипендией.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В качестве замечаний стоит отметить:

- в списке основных результатов речь идет о разработке программного комплекса, но не показана его структура и функциональные возможности;
- опечатку в формуле 4 в автореферате на с.10, неясность обозначений в формулах 4, 5 (и в автореферате на с.10, и в диссертации), а также

отсутствие пояснений в обозначении названия систем (с.9-13, с.16-18 автореферата).

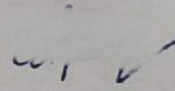
Приведенные замечания не носят принципиального характера, скорее это пожелания направлений дальнейших исследований соискательницы.

Автореферат правильно отражает содержание диссертации. Диссертация соответствует п. 1, п. 3 и п. 5 паспорта специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Диссертация Сенотрусовой Софьи Дмитриевны представляет собой научно-квалификационную работу, содержащую решение проблемы, имеющей значение для развития методов решения актуальных задач исследования механизмов функционирования проапоптозного сигнального пути p53 и регуляторной функции p53-зависимых микроРНК при широком круге дегенеративных заболеваний.

Результаты диссертационного исследования обладают признаками новизны и значимы как с научной, так и с практической точки зрения. Диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

к.ф.-м.н., доцент, доцент кафедры  
вычислительной математики и  
прикладных информационных технологий  
факультета прикладной математики,  
информатики и механики  
Воронежского государственного университета

 Аристова Е.М.

21.03.2022

Аристова Екатерина Михайловна, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»: 394006, г. Воронеж, пл. Университетская, д.1., e-mail [pmim@yandex.ru](mailto:pmim@yandex.ru), тел. +7(473)2-208-316.

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный университет»  
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

Подпись Аристова Е.М.

заведующий кафедрой вычислительной математики и прикладных информационных технологий  
Чехонадских Е.В. 21 03 20 22

расшифровка подписи

