

## ОТЗЫВ

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

В настоящее время накоплены колоссальные объемы геномных, эпигеномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных по структурным особенностям и функциям биологических макромолекул в клетках и тканях разных организмов при разных условиях и действии разных факторов. С использованием этих данных, в частности, активно развиваются методы системной биологии по реконструкции генных сетей, описывающих в виде графа взаимодействия между различными компонентами молекулярно-генетических систем. Генная сеть является хорошей моделью для качественного представления описываемых процессов. Однако, для изучения динамических свойств и количественных характеристик функционирования генных сетей, необходимо применение методов математического моделирования.

Диссертация С.Ф. Сенотрусовой посвящена компьютерному моделированию молекулярных процессов, определяющих основу функционирования молекулярно-генетических сигнальных путей, обеспечивающих запуск фундаментальных процессов программируемой клеточной гибели и регуляции клеточного цикла. Белок p53 является центральным участником таких процессов, непосредственно выполняя функцию генетического регулятора целого множества важных генов. Наличие обратных отрицательных и положительных связей между геном TP53 и регулируемых им генами служит основным механизмом, поддерживающим жизнеспособность сложной системы координированного клеточного ответа на внутренние факторы и факторы внешней среды. В регуляторные связи p53 активно вовлечены не только белки, но и некодирующие РНК, среди которых выделяют особый класс – микроРНК. микроРНК по достоинству относятся к революционным открытиям недавнего времени в генетики. Нарушения данных регуляторных связей тесно ассоциировано с появлением различных патологий, включая злокачественные опухоли и нейродегенеративные заболевания, что поставило p53 в ряд перспективных фармакологических мишеней и биомаркеров.

Важная роль p53 в клеточных процессах обусловило всестороннее экспериментальное изучение его структуры и функции и накопление большого количества



экспериментальных данных. Анализ этих данных с использованием методов математического моделирования, обеспечивающий формализованное описание и количественную реконструкцию механизмов функционирования сложных систем биомаркеров дегенеративных заболеваний р53-белок-ингибитор-микроРНК, представляет собой чрезвычайно актуальную проблему, имеющую практическое значение для идентификации новых биомаркеров и оценок эффективности различных стратегий терапии.

Поставленные в диссертации С.Ф. Сенотрусовой задачи охватывают все этапы создания математических моделей от формализации описываемых процессов, их описания в виде минимальной базовой и расширенных моделей, исследования моделей, включая тестирование, калибровку, анализ чувствительности, оценку границ применимости и валидацию на экспериментальных данных, а также реализацию разработанных моделей в виде программного комплекса, до применения моделей к получению новых знаний по изучаемому биологическому процессу. Описание биокинетических процессов осуществлялось на основе системно-биологического подхода с использованием моделей из семейства функций Гольдбетера–Кошланда.

С использованием разработанных моделей в работе был проведен комплексный анализ конкретных механизмов и общих закономерностей функционирования систем типа р53–белок-ингибитор–микроРНК. Исследована роль микроРНК в патогенезе дегенеративных заболеваний в условиях потенциальной реализации различных терапевтических стратегий и др.

Для комплексного описания изучаемых процессов автор опирается на создание иерархии математических моделей, что полностью согласуется с базовым принципом системной биологии, предполагающим иерархическую структурно-функциональную организацию сложных молекулярно-генетических систем.

Автореферат в полной мере описывает поставленные задачи и полученные результаты и в целом не вызывает нареканий.

По теме диссертации опубликовано 40 печатных работ, в том числе индексируемых в базах данных РИНЦ, WoS или Scopus, включая 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 17 тезисов докладов, 15 статей в трудах международных и всероссийских конференций, 1 свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Диссертационная работа Сенотрусовой Софьи Дмитриевны «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний», является завершенным научно-квалификационным исследованием. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальное и прикладное значение, а выводы

обоснованы. Диссертация соответствует критериям, установленным Положениям о порядке присуждения ученых степеней N 842 от 24 сентября 2013 г., с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, а ее автор - Сенотрусова Софья Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Не возражаю против обработки моих персональных данных.

Ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10

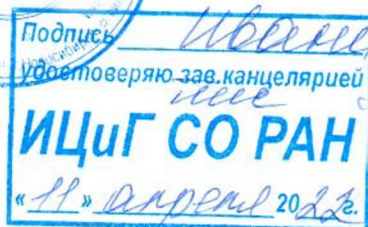
Тел: +7(383) 363-49-80

e-mail: salix@bionet.nsc.ru

кандидат биологических наук, доцент  
Александрович

Иванисенко

Владимир



*Иванисенко В.И.*

*«11» апреля 2022г.*