

ОТЗЫВ

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

Актуальность. Науки о живых системах, в частности математическое моделирование в медицине, переживают сегодня бурное развитие и являются одной из наиболее приоритетных, востребованных тематик. Это объясняется, во-первых, широким применением современных физических методов в живых системах, что создает обширную экспериментальную, клиническую базу в медицине. Эти данные создают фундамент для лабораторного моделирования и построения математических моделей в медицине, которые и подвергаются анализу с помощью компьютерного моделирования. Полученные результаты возвращаются заказчику – медикам – для использования в медицинской практике. Эта идеальная схема в процессе ее реализации сопряжена с огромными трудностями, связанными как со сложностью получения и интерпретацией экспериментальных данных, так и с построением и исследованием математических моделей. Ключевым здесь является выделение значимых факторов, определяющих течение процесса. Эти факторы, зачастую, сложным образом связаны с наблюдаемыми физическими данными. В работе Софьи Сенотрусовой исследуется взаимодействие важного биомаркера – белка p53, играющего важную роль в регуляции процессов развития аномалий в отдельных клетках и тканях. Роль p53 проявляется очень сложным образом и реализуется в системе с обратной связью, что диктует важную, определяющую роль математического моделирования при исследовании этих процессов. При построении моделей важно соблюсти оптимум их сложности, оставаясь на позиции моделей биокинетических процессов, основанных на уравнениях с запаздыванием. Таким образом, представленная работа посвящена очень актуальной тематике, как с точки зрения фундаментальных исследований, так и для практических приложений в медицине.

Цели и задачи работы. Целью работы является исследование новой математической модели функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний: белок p53–белок-ингибитор–микроРНК, содержащей как положительную, так и отрицательную обратные связи, и построение соответствующей иерархии более полных математических моделей. В работе подчеркивается и развивается тезис, очень важный при моделировании в медицине – выбор индивидуальных моделей для каждой конкретной задачи и построение цепочки, иерархии вложенных друг в друга моделей различной сложности. В каждой из моделей проводится комплексное исследование механизмов взаимодействия и закономерностей функционирования цепочек p53–белок-ингибитор–микроРНК как в норме, так и при наличии дегенеративных заболеваний. В работе решаются следующие важные для моделирования этой системы задачи.

1. Разработан и реализован эффективный программный комплекс численных алгоритмов для решения как прямых, так и обратных задач для систем функционально-дифференциальных уравнений и систем ОДУ высокой размерности.

2. Разработана на основе экспериментальных данных новая математическая модель функционирования системы биомаркеров и проведен полный численный анализ этой модели.
3. Выполнен численный анализ минимальных моделей, основанных на уравнениях с запаздывающим аргументом, с моделями в виде систем обыкновенных дифференциальных уравнений высокой размерности, описывающих многостадийное взаимодействие при передаче биохимического сигнала.
4. Разработанная новая базовая минимальная математическая модель является основой для целой иерархии более полных и сложных моделей. Все эти модели применяются для численного моделирования широкого круга задач. На основе полученных результатов в диссертации сделаны выводы о наличии общих черт и свойств в этих процессах. Это, несомненно, может быть полезно в практических задачах диагностики и терапии заболеваний.

Структура и основное содержание диссертации. Работа Софьи Сенотрусовой достаточно объемна для кандидатской диссертации – 206 страниц. Это позволяет подробно осветить как рассматриваемые задачи и состояние мировых исследований по этой тематике, так и результаты автора.

В главе 1 работы излагаются общие вопросы принципов математического моделирования общей системы белок р53–белок-ингибитор–микроРНК, в которую вкладываются системы, моделирующие отдельные звенья этой цепочки. Рассматривается упрощенная модель, в которой действует петля отрицательной обратной связи белок р53–белок-ингибитор, а микроРНК является пассивной мишенью. Такая постановка обосновывается надежными экспериментальными данными для наиболее изученных звеньев цепочки. Это предположение отнюдь не тривиализует модель, она остается содержательной и трудной для исследования. Объектом исследования является система из трех дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Понятно, что даже для системы ОДУ такой размерности могут реализовываться сложные режимы решения, наличие же запаздывающего аргумента делает эту систему очень сложной для математического исследования. Система содержит некоторые варьируемые элементы – своеобразные уравнения состояния, которые выбираются с учетом экспериментальных данных. Автор использует принятую в мировой литературе биокинетическую модель Гольдбетера–Кошланда. Излагаются и обосновываются численные алгоритмы решения как прямой, так и обратных задач для этой системы и стохастические генетические алгоритмы. Разработанные численные алгоритмы реализованы в виде комплекса программ. Далее в главе 1 излагаются результаты численного моделирования рассматриваемой системы. Представлен чрезвычайно подробный и детальный – я бы употребил слово “дотошный” – анализ различных возможных случаев. Главный вывод из результатов главы 1 – модель адекватно и надежно описывает наблюдаемые *in vitro* процессы. Показано, что эта модель может быть эффективно использована для оценки диагностического потенциала микроРНК для широкого круга дегенеративных заболеваний.

В главе 2 исследуется взаимосвязь моделей, использующих функционально-дифференциальные уравнения запаздыванием, с последовательностью ОДУ, описывающих данный процесс как многостадийный на основе модели гипотетических генных сетей с линейным представлением промежуточных связей (Лихошвай и др.). Предельная теорема позволяет избежать исследования большого числа промежуточных

стадий и свести, в некотором смысле, анализ решения к исследованию малого числа стадий. Сенотрурсова в главе 2 реализует вычислительную схему, контролирующую выполнение условий предельной теоремы. Впервые численно показан степенной закон для погрешности, согласующийся с теоретической оценкой. Впервые для данного класса нелинейных систем не только численно установлен степенной закон убывания погрешности, согласующийся с теоретической оценкой, но и предложено условие сходимости, возникающее в связи с приближенными вычислениями в данной вычислительной схеме. Это важный результат диссертанта. Уточненная вычислительная схема реализована в задаче моделирования системы p53-Mdm2 в раковых клетках и подтвердила аналитические результаты.

В главе 3 разрабатывается более сложная, по сравнению с моделью главы 1, модель системы с положительной обратной связью с p53-микроРНК, которая реализуется через воздействие микроРНК на белок-ингибитор. Численно показано, что петля положительной обратной связи может приводить к появлению периодических и квазипериодических решений. Это очень интересный результат, который мне представляется одним из самых ярких результатов работы. Ведь важнейшее свойство живой системы – это наличие периодических режимов ее функционирования.

В главе 4 выполнен численный анализ ряда конкретных задач, решаемых с помощью базовой модели, на основании различных наборов экспериментальных данных. Полученные результаты подтверждают как адекватность выбранной модели, так и эффективность применяемых методов численного анализа.

Научная новизна. Новизна работы Софьи Сенотрусовой состоит в разработке и реализации программного комплекса, применению его к решению ряда задач моделирования биохимических реакций, гипотетических генных сетей, построения решений систем ОДУ. Разработана новая математическая модель функционирования системы p53-белок-ингибитор-микроРНК, сочетающая минимализм и содержательность результатов. Получен ряд новых результатов при решении конкретных задач функционирования этой системы при различных заболеваниях.

Работа написана хорошим языком, содержит качественный иллюстративный материал, способствующий ее лучшему восприятию. Она представляет несомненный интерес как для специалистов в области разработки компьютерных комплексов, так и для специалистов по математическому моделированию в медицине и практических медиков. Это законченная научно-квалификационная работа, демонстрирующая способность автора, Софьи Сенотрусовой, решать сложные задачи моделирования медицинских задач.

Научная и практическая значимость. Предложенные математические модели и результаты могут быть использованы при исследовании как конкретных медицинских задач, так и при исследовании функционирования больших систем с высоким уровнем неопределенностей, не только в медицине, но в биологии, химии и др.

Достоверность результатов. Достоверность полученных автором результатов обеспечивается адекватным применением методов математического моделирования, алгоритмов численных расчетов, сопоставлением с имеющимися экспериментальными данными и расчетами других авторов.

Апробация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 40 работ, в том числе: 7 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для представления результатов кандидатских диссертаций и индексируемых в SCOPUS или Web of Science, 32 – в сборниках трудов и

тезисов конференций. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент). Требования к публикациям, изложенные в пунктах 11, 13 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», соблюдены.

Результаты работы достаточно широко докладывались на различных профильных семинарах и конференциях.

Замечания по диссертации. Работа содержит очень большой объем материала, насыщена результатами численных расчетов. Возможно – это, скорее, пожелание, чем замечание – эти результаты следовало бы подвергнуть более упорядоченному изложению, выделив принципиальные результаты и результаты, носящие более детализирующий характер. В качестве пожелания развития научных результатов работы, было бы интересно установить связь систем уравнений с запаздыванием и систем ОДУ высокой размерности для базовой модели, изложенной в 3-4 главах, в которой работают не одна, а сразу две петли обратной связи.

Эти замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Сенотрусовой Софьи Дмитриевны «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний» является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, выполнена на высоком научном уровне, получены результаты, имеющие важное научное и практическое значение. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Автореферат диссертации в достаточной степени отражает содержание и суть исследования. Основные результаты диссертации отражены в публикациях различного уровня, в том числе в журналах из перечня ВАК, индексируемых в международных системах цитирования SCOPUS и WoS. Работа соответствует паспорту заявленной специальности, требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней. Считаю, что диссертация полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а ее автор, Сенотрусова Софья Дмитриевна, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени.

Я, Чупахин Александр Павлович, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Чупахин Александр Павлович, д.ф.-м.н.
заведующий лабораторией
дифференциальных уравнений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт гидродинамики
им. М. А. Лаврентьева Сибирского отделения
Российской академии наук

Подпись

04.04.22

Почтовый адрес:

630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева

Сибирского отделения Российской академии наук (ИГиЛ СО РАН)

Телефон: +7(383)333-19-64

E-mail: alexander190513@gmail.com

Сайт ИГиЛ СО РАН: <http://www.hydro.nsc.ru>

Подпись Чупахина Александра Павловича заверяю

Ученый секретарь ИГиЛ СО РАН

к.ф.-м.н.



Хе А. К.

04.04.22