

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 999.141.03  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ИНФОРМАЦИОННЫХ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ДИНАМИКИ СИСТЕМ И ТЕОРИИ  
УПРАВЛЕНИЯ ИМЕНИ В.М. МАТРОСОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ТЕЛЕКОММУНИКАЦИЙ И  
ИНФОРМАТИКИ» МИНИСТЕРСТВА ЦИФРОВОГО РАЗВИТИЯ, СВЯЗИ И  
МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 21 апреля 2022 г. № 56

О присуждении Сенотрусовой Софье Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

**Диссертация** «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний» по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» принята к защите 14 февраля 2022 г., протокол № 54, диссертационным советом Д 999.141.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, ФИЦ ИВТ, пр. Академика Лаврентьева, 6, г. Новосибирск, Россия; Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института динамики систем и теории управления имени В. М. Матросова Сибирского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 664033, ИДСТУ СО РАН, ул. Лермонтова, 134, г. Иркутск, Россия; Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики» Министерства

цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации, 630102, СибГУТИ, ул. Кирова, 86, г. Новосибирск, Россия. Приказ Минобрнауки России от 09 ноября 2012 г. № 717/нк.

**Соискатель** Сенотрусова Софья Дмитриевна 1993 года рождения, в 2018 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», с 2018 года обучается в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (срок окончания обучения 31.09.2022 г.), работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в лаборатории цифровых двойников и анализа больших данных (до 15.12.2021 г.), в лаборатории технологий анализа и обработки биомедицинских данных (с 16.12.2021 г.). Диссертация выполнена в лаборатории цифровых двойников и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научный руководитель** – доктор физико-математических наук Воропаева Ольга Фалалеевна, ведущий научный сотрудник лаборатории технологий анализа и обработки биомедицинских данных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий».

**Официальные оппоненты:**

Чупахин Александр Павлович, доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, заведующий лабораторией дифференциальных уравнений,

Лаппа Александр Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, профессор кафедры общей и теоретической физики, дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, в своем положительном заключении, подписанном Шишлениным Максимом Александровичем, доктором физико-математических наук, заведующим лабораторией обратных задач естествознания Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук и Кабанихиным Сергеем Игоревичем, член-корреспондентом РАН, доктором физико-математических наук, профессором, главным научным сотрудником лаборатории обратных задач естествознания Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, указала, что диссертация Сенотрусовой С. Д. полностью соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а сам соискатель заслуживает присуждения степени кандидата физико-математических наук.

**Соискатель имеет 40 опубликованных научных работ** (в скобках в числителе указан общий объем этого типа публикаций в печатных листах, в знаменателе – объем, принадлежащий лично автору), в том числе 7 статей (13.31 п.л./6.62 п.л.) в рецензируемых (РИНЦ, Scopus и Web of Science) научных изданиях, рекомендованных ВАК для представления основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора или кандидата наук, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, а также 32 работы, опубликованные в трудах и тезисах всероссийских и международных конференций (10.1 п.л./4.8 п.л.).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

Воропаева, О. Ф. Дерегуляция р53-зависимых микроРНК: результаты математического моделирования / О. Ф. Воропаева, С. Д. Сенотрусова, Ю. И. Шокин // Математическая биология и биоинформатика. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 151–175.

Воропаева, О. Ф. Переход от уравнения с запаздыванием к системе обыкновенных дифференциальных уравнений в модели сети онкомаркеров / О. Ф. Воропаева, **С. Д. Сенотрусова** // Математическое моделирование. – 2017. – Т. 29. – № 9. – С. 135–154.

Voropaeva, O. F. Numerical investigation of diagnostic properties of p53-dependent microRNAs / O. F. Voropaeva, **S. D. Senotrusova**, Y. I. Shokin // RJNAMM. – 2017. – Vol. 32. – No. 3. – P. 203-213.

Сенотрусова, С. Д. Математическое моделирование функционирования положительной связи в системе онкомаркеров p53–микроРНК / **С. Д. Сенотрусова**, О. Ф. Воропаева // СибЖВМ. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 325–344.

Воропаева, О. Ф. Гиперактивация сигнального пути p53–микроРНК: математическое моделирование вариантов противоопухолевой терапии / О. Ф. Воропаева, П. Д. Лисачев, **С. Д. Сенотрусова**, Ю. И. Шокин // Математическая биология и биоинформатика. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 355–372.

Воропаева, О. Ф. Применение минимальных математических моделей динамики сигнального пути белка p53–микроРНК к анализу лабораторных данных / О. Ф. Воропаева, **С. Д. Сенотрусова**, Ю. И. Шокин // Вычислительные технологии. – 2020. – Т. 25. – № 6. – С. 4–49.

Voropaeva, O. F. Mathematical modeling of degenerative diseases / O. F. Voropaeva, T. V. Bayadilov, S. V. Leontiev, **S. D. Senotrusova**, Ch. A. Tsgoev, Yu. I. Shokin // 19<sup>th</sup> International Conference on the Methods of Aerophysical Research (ICMAR 2018) / AIP Conference Proceedings. – Novosibirsk, 2018. – Vol. 2027. – P. 030075-1–030075-6.

Сенотрусова, С. Д. Влияние дерегуляции p53-зависимых микроРНК на диагностику дегенеративных заболеваний: результаты математического моделирования / **С. Д. Сенотрусова** // Труды международной научной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики». – Воронеж, 2019. – С. 1069–1073.

Помимо отзывов от оппонентов и ведущей организации на диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов (все отзывы положительные).

Это отзывы от: 1) **Голубятникова В. П.** (д.ф.-м.н., главный научный сотрудник лаборатории обратных задач математической физики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института математики

им. С. Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск); 2) **Колединой К. Ф.** (д.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории математической химии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа) и **Губайдуллина И. М.** (д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математической химии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа); 3) **Сенчуковой С. Р.** (д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск); 4) **Аристовой Е. М.** (к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной математики и прикладных информационных технологий факультета прикладной математики, информатики и механики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», г. Воронеж); 5) **Учайкина В. В.** (д.ф.-м.н., заведующий кафедрой теоретической физики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск); 6) **Иванисенко В. А.** (к.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией компьютерной протеомики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск); 7) **Семенкина Е. С.** (д.т.н., профессор кафедры системного анализа и исследования операций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М. Ф. Решетнева», г. Красноярск); 8) **Талышева А. А.** (к.ф.-м.н., доцент кафедры математического моделирования механико-математического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск).

**В отзывах высказаны следующие критические замечания (приведены наиболее существенные):**

- 1) При решении обратной задачи и изменении параметров уравнений, система ОДУ может стать жесткой. Исследовался ли вопрос устойчивости численных методов при решении обратных задач?
- 2) Есть ли теоретические оценки сходимости алгоритма BGA? Почему использовалось разное значение (от 20 до 750) перезапуска алгоритма BGA для определения минимума функционала?
- 3) Какой критерий остановки алгоритма BGA и почему?
- 4) В минимальной и базовой моделях взаимодействие белков p53-ингибитор описывается в рамках моделей Гольдбетера — Кошланда и Михаэлиса — Ментен, что обосновывается, фактически, апостериори из сопоставления модельных расчетов с экспериментом. Априорного обоснования такого выбора (вывода с формулами) в работе нет.
- 5) При описании п.1.2.1 алгоритмов решения прямой задачи, для простоты, рассматривается одно общее уравнение, содержащее одно время запаздывания. Но далее алгоритмы применяются к системе из трех уравнений с двумя временами запаздывания. Это возможно, но требует пояснений.
- 6) В автореферате указано, что численные алгоритмы реализованы в виде комплекса программ, однако не указаны функциональное назначение, область применения и технические требования к программам.
- 7) Не вполне понятна и ситуация с новой базовой моделью, с помощью которой, по утверждению диссертанта, только и удалось описать полный набор состояний системы p53-ингибитор-микроРНК. Однако в автореферате не приводятся свидетельства того, что существовавшим до нее моделям не удавалось этого сделать.
- 8) Автором использован, хотя и корректно, устаревший генетический алгоритм оптимизации (BGA), что, собственно, и привело к необходимости его многократного запуска для обеспечения надежности результатов, в то время как существует большое количество известных самоадаптивных

эволюционных алгоритмов оптимизации, не требующих многократных прогонов, но обеспечивающих требуемую эффективность решения задачи.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** близостью области их научных интересов к теме диссертации С. Д. Сенотрусовой. Сотрудники ведущей организации и официальные оппоненты занимают лидирующие позиции как исследователи в области теории дифференциальных уравнений, методов решения прямых и обратных задач, методов анализа математических моделей и математического моделирования трудноформализуемых процессов в биомедицине, экспериментальных методов исследования биофизических процессов, а полученные ими за последние годы результаты опубликованы в ведущих отечественных и мировых изданиях.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны, реализованы в виде комплекса программ и применены к** решению широкого круга задач эффективные численные алгоритмы, ориентированные на решение прямых и/или обратных коэффициентных задач для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием и систем ОДУ высокой размерности, возникающих при математическом моделировании биокинетических процессов и гипотетических генных сетей;

**разработана** новая минимальная базовая математическая модель функционирования биологической системы общего вида р53–белок-ингибитор–микроРНК, основанная на известной биокинетической модели типа Гольдбетера — Кошланда и функционально-дифференциальных уравнениях с запаздывающими аргументами;

**установлены** явные связи решений рассматриваемых в диссертации нелинейных динамических систем биохимической кинетики большой размерности с соответствующими системами уравнений с запаздыванием при нулевых начальных условиях, численно описаны асимптотики предельных переходов, изучены вопросы их численной реализации;

**разработана** иерархия математических моделей и выполнено численное моделирование функционирования ряда наиболее важных сегментов проапоптозного сигнального пути р53 при широком круге дегенеративных заболеваний, стрессовых воздействиях облучением и химиопрепаратами;

**установлен** ряд общих закономерностей функционирования систем вида p53–белок-ингибитор–микроРНК, определяющих особую роль и значение p53-зависимых микроРНК как потенциально важных диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при дегенеративных заболеваниях;

**получены** реалистичные оценки надежности микроРНК-диагностики дегенеративных заболеваний, основанные на известных экспериментальных данных, численном и статистическом анализе.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**применительно к проблематике диссертации результативно (с получением обладающих новизной результатов)** использован системно-биологический иерархический подход, методология математического моделирования сложных объектов с высоким уровнем неопределенности и теория о связи решений дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и систем ОДУ высокой размерности;

**изложены** элементы теории численных методов решения прямых и обратных коэффициентных задач применительно к рассматриваемым классам задач и типам дифференциальных уравнений;

**разработана** новая неявная разностная схема 1-го порядка для решения задачи Коши для нелинейной системы ОДУ специального вида;

**рассмотрена** математическая модель «хищник — жертва» колмогоровского типа, основанная на биокинетической модели типа Гольдбетера — Кошланда, исследованы свойства решений, раскрыт ее потенциал как новой базовой модели для широкого класса задач математической биологии, включая рассматриваемый в диссертации класс задач;

**представлены** новые аргументы (в виде сходящихся численных решений моделей на основе систем дифференциальных уравнений с запаздыванием и моделей на основе систем ОДУ, описывающих динамику быстропротекающих промежуточных стадий) в пользу гипотезы о том, в многостадийном процессе при определенных условиях для адекватного моделирования процессов на макроуровне не требуется полного знания механизмов функционирования на микроуровнях;

**выявлены и исследованы** проблемы сходимости решений при численной реализации предельного перехода от системы ОДУ к дифференциальному уравнению с запаздыванием; введением условия курантовского типа,



связывающего физические и сеточные параметры двух задач, уточнена схема соответствующего вычислительного эксперимента;

**предложена** новая базовая модель для системы общего вида p53–ингибитор–микроРНК и основанная на ней иерархия более полных математических моделей;

**показаны** возможности математического и численного моделирования в области изучения механизмов и общих закономерностей функционирования сложных биологических систем, оценки диагностического и терапевтического потенциала молекулярных биомаркеров.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны** новые эффективные инструменты – базовая математическая модель, основанная на ней иерархия более полных моделей, алгоритмы и программный комплекс – для исследования основных закономерностей и механизмов функционирования систем биомаркеров дегенеративных заболеваний и изучения регуляторной функции p53-зависимых микроРНК;

выявленные в ходе исследований закономерности **обосновывают** достаточно высокий диагностический потенциал исследуемой системы биомаркеров дегенеративных заболеваний и **позволяют определить** наиболее эффективные терапевтические стратегии с участием p53-зависимых микроРНК;

**выполнена** оценка вероятности расхождения результатов микроРНК-диагностики дегенеративных заболеваний с результатами диагностики, основанной на анализе уровня p53, при слабой дерегуляции механизмов функционирования этих биомаркеров;

**предложенные математические модели и результаты численного анализа** могут применяться при проведении исследований функционирования больших систем с высоким уровнем неопределенностей в биологии, медицине, химии, экологии и др.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**выполнены** большие серии методических расчетов, детальное тестирование, контроль сходимости решений на последовательности сеток;

**установлено** качественное и количественное совпадение численных решений с известными экспериментальными данными, аналитическими решениями и расчетами других авторов.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в обсуждении постановок задач, разработке и реализации в виде программного комплекса численных алгоритмов, проведении численных экспериментов, анализе полученных результатов, в подготовке и представлении статей и докладов в части, касающейся исследований динамики системы р53–микроРНК. В совместной работе [О. Ф. Воропаева, А. О. Козлова, С. Д. Сенотрусова. Численный анализ перехода от уравнения с запаздыванием к системе ОДУ в математической модели сети онкомаркеров // Вычислительные технологии. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 12–25.] А. О. Козлова участвовала в подготовительной фазе численных экспериментов.

На заседании 21 апреля 2022 г. диссертационный совет принял решение **присудить С. Д. Сенотрусовой ученую степень кандидата физико-математических наук.**

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (физико-математические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
академик



Шокин Юрий Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.ф.-м.н.

Лебедев Александр Степанович

25 апреля 2022 г.