

## Отзыв

официального оппонента по диссертации Никитюка Александра Сергеевича «Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики» представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

### Актуальность

Разработка математических моделей нелинейной динамики макромолекул, являющихся основой жизни, на сегодняшний день весьма актуальна. Данные модели должны иметь достаточно простой механизм описания нелинейного поведения макромолекулярных комплексов, а также быть физически и физиологически обоснованными. В настоящее время существует ряд модельных представлений, описывающих стохастическую динамику макромолекул с учетом внешних воздействий, а также термофлуктуаций.

Первая часть диссертационной работы Никитюка А.С. посвящена разработке модели нелинейной динамики цепи генов в молекуле ДНК при использовании статистико-термодинамического подхода. Данный метод позволяет учитывать термофлуктуации, а также структурные превращения и динамику ДНК. Такие превращения называются открытыми комплексами: парами нуклеотидов, в которых происходит растяжение или разрыв водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями. Разрывы в цепи генов могут приводить к патологическим последствиям, таким как превращение здоровых клеток в раковые.

На сегодняшний день важнейшей задачей исследователей является выявление простых методов диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях. Лазерная микроскопия с использованием флюоресцентных красителей является мощным инструментом клеточных инженерных технологий.

В отношении новообразований одной из интегральных характеристик их функционального состояния являются термодинамические изменения в опухоли (меняется соотношение интенсивностей процессов термогенерации и термодиссипации на молекулярном, клеточном и тканевом уровне). Здоровые и раковые клетки различаются по характеристикам пространственно-временных флуктуаций в ядрышке клетки (состоящем из ДНК).

Вторая часть диссертации Никитюка А.С. посвящена экспериментальному исследованию здоровых и раковых клеток методами лазерной интерференционной микроскопии, а также обработке результатов с помощью Фурье анализа, вейвлет-анализа и фрактального анализа. Автор ставил перед собой задачу исследовать поведение органелл в условиях сверхвысокого пространственного разрешения и проанализировать пространственно-временные флуктуации в ядрышке здоровых и патологических клеток.

Работа представлена на 110 страницах, состоит из 4х глав: одной обзорной и трех оригинальных.

### Наиболее важные результаты

1. В терминах теории Гинзбурга-Ландау разработана математическая модель молекулы ДНК, основанная на статистической термодинамике и позволяющая описать термодинамические и кинетические свойства ДНК с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов.

Модель представляет собой оригинальный подход к описанию смещения азотистых оснований в ДНК из-за разрыва водородных связей под действием обобщенной силы в рамках теории эффективного поля.

Следует отдельно отметить простоту представленной модели как значительное преимущество перед предыдущими теориями, учитывающих огромный спектр химических связей в молекуле ДНК и требующих огромных затрат времени, памяти и компьютерной мощности в процессе численной реализации.

В рамках построенной модели автор провел серию численных экспериментов по изучению влияния изменения структурного параметра термализации неравновесной системы  $\delta$  на поведение цепи ДНК. Были выявлены различные моды поведения цепи ДНК при варьировании значений  $\delta$ : бризерная, автосолитонная и диссипативная. На основании этого показано, что параметр  $\delta$  является основным в определении характера поведения цепи генов в молекуле ДНК.

2. Впервые предложен диагностический критерий дифференциации раковых и нормальных эпителиальных клеток молочной железы человека на основе оценки высоты и объема фазового изображения клетки. Установлен новый термодинамический критерий дифференциации раковых и нормальных эпителиальных клеток.

Никитюк А.С. провел достаточно большое количество экспериментов на здоровых и на больных клетках, исследуя морфологические признаки, являющиеся маркерами отличий больных клеток от здоровых. На основе анализа результатов измерений флуктуаций оптической толщины клетки методом мультифрактального анализа был найден оригинальный физиологически обоснованный способ диагностики и выявления раковых клеток.

3. Впервые установлено, что флуктуации оптической толщины ядрышка эпителиальных клеток в норме характеризуются мультифрактальными свойствами, тогда как динамика ядрышка раковых клеток демонстрирует переход от мультифрактальности к монофрактальности. Был найден оригинальный метод диагностики раковых клеток.

### **Научная новизна результатов**

Указанные результаты обладают следующей научной новизной:

1. Оригинальность новой разработанной модели нелинейной динамики цепи генов в ДНК. Модель является как физически, так и физиологически обоснованной согласно приведенным в тексте диссертации тринадцати гипотезам, на основании которых построена модель.

2. Новыми являются результаты экспериментальных данных по исследованию клеток различных культур с помощью лазерного модуляционного интерференционного микроскопа. Оригинальность заключается в использовании вейвлет-анализа, а также метода Херста при исследовании фрактальности сигналов, полученных на здоровых и патологических клетках.

3. Оригинальным является подход в сравнении достаточно простой модели динамики биомолекулы, имеющей различные моды поведения (автоколебательную, бризерную и диссипативную) с поведением здоровых и раковых клеток.

### **Достоверность результатов**

Достоверность результатов работы не вызывает сомнений. Экспериментально исследован целый ряд живых клеток (эпителий молочной железы и эмбриональные клетки почки), имеющих различную структуру, что позволяет говорить об универсальности методов анализа морфологических характеристик клеток.

Результаты численных экспериментов в рамках новой модели хорошо согласуются с экспериментальными данными, полученными автором при исследовании здоровых и раковых клеток на оптической установке.

Выводы и рекомендации, полученные в диссертации, имеют большую ценность для развития диагностики онкологических заболеваний.

### **Замечания**

Замечания по работе связаны, как правило, с перспективами исследований и требуют лишь устных пояснений на защите.

1. Представленная в работе модель нелинейной динамики цепи ДНК является оригинальной, однако не приводится сравнение результатов численных реализаций, ни с экспериментальными данными по исследованию молекул ДНК на макромолекулярном уровне, ни с другими моделями (например, с алгоритмами молекулярной динамики или с теорией описания стохастической динамики ДНК с помощью уравнения Ланжевена). Методы молекулярной динамики позволяют с помощью ЭВМ получать профили свободной энергии различных биомолекул. Было бы целесообразным сравнить данные модели Никитюка А.С. с профилями свободной энергии ДНК, полученных при помощи метода молекулярной динамики.

2. Из текста диссертации не совсем ясно, какие экспериментальные подтверждения имеет представленная в работе модель. Следует уточнить, какие именно необходимы эксперименты на макромолекулярном уровне для получения не только качественного, но и количественного согласования результатов моделирования, а также для параметрического анализа модели.

3. Из работы следует, что численная реализация модели осуществлялась в пакете прикладных программ MathWorks Matlab, в котором хоть и присутствуют достаточно удобные библиотеки для решения дифференциальных уравнений, а также для Фурье анализа и вейвлет-анализа, однако, пакет не отличается высокой скоростью вычислений. Возникает вопрос о дальнейших перспективах создания общего программного пакета на высокоуровневых языках (например, Python или C++), включающего в себя модуль численной реализации модели и модуль анализа данных.

4. Результаты диссертационной работы представлены на ряде всероссийских конференциях и на конференциях с международным участием. Хотелось бы пожелать автору выйти в дальнейшей работе также и на международный уровень, представить свои результаты на международных конференциях и симпозиумах, что позволит наладить контакты с исследователями, занимающимися изучением динамики ДНК на макромолекулярном уровне.

Сделанные замечания не снижают ценности результатов, полученных в диссертации, и относятся к развитию исследований. Опечатки, встреченные в работе, не являются критичными.

В целом работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации. Никитюк А.С. проделал большую работу в трех направлениях, требующих большое количество усилий: разработка модели и численная реализация, проведение

экспериментальных исследований, а также анализ экспериментальных и модельных результатов.

Полученные результаты соответствуют поставленным целям и задачам. Представленный в диссертации материал прошел хорошую **апробацию** при обсуждении на конференциях. Количество и качество публикаций соответствуют рекомендациям ВАК. Работа была поддержана целым рядом грантов.

Работа написана хорошим языком, последовательность изложения продумана и отражает логику исследования. Текст автореферата и публикаций достаточно полно и точно отражают содержание диссертации. Темы диссертации полностью соответствуют заявленной научной специальности.

### **Заключение**

Диссертация «Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики» является законченной работой, удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, содержит оригинальные результаты, представляющие интерес в сфере численного моделирования динамики биологических макромолекул, а также в диагностике онкологических заболеваний на субклеточном уровне.

Личный вклад автора в диссертационную работу у оппонента не вызывает сомнения.

Никитюк А.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Официальный оппонент, кандидат физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург

### **Адрес института:**

620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106.

**Телефон (факс):** +7(343)3740070.

**E-mail:** [ryvkin@mail.ru](mailto:ryvkin@mail.ru)

07.09.2020

*ры*  
/Рывкин Александр Михайлович/

*Подпись заверяю  
главный специалист по  
кадрам*

