

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Пермский национальный исследовательский политехнический университет»

**Заключение диссертационного совета Д ПНИПУ.01.09
по диссертации Никитюка Александра Сергеевича
на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук**

Диссертация «Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики» по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ принята к защите 08 июля 2020 года (протокол заседания № 5) диссертационным советом Д ПНИПУ.01.09, созданным по приказу ректора Пермского национального исследовательского политехнического университета № 24-О от 03.03.2020 г. в рамках реализации предоставленных ПНИПУ прав, предусмотренных абзацами вторым – четвертым пункта 3.1 статьи 4 Федерального закона от 23 августа 1996 г. № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике» на основании распоряжения Правительства Российской Федерации от 23 августа 2017 г. № 1792-р.

Диссертация выполнена в лаборатории физических основ прочности Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, профессор Наймарк Олег Борисович, заведующий лабораторией физических основ прочности Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Русаков Сергей Владимирович – доктор физико-математических наук (специальность 01.01.07 – Вычислительная математика), профессор, заведующий кафедрой «Прикладной математики и информатики» Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации,

2. Рывкин Александр Михайлович – кандидат физико-математических наук (специальность 03.01.02 – Биофизика), старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Ведущая организация – Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», г. Пущино (отзыв ведущей организации утвержден директором, член-корреспондентом РАН, д-ром физ.-мат. наук, профессором Аптекаревым Александром Ивановичем, заслушан на заседании научного семинара Института математических проблем биологии – филиала Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук» и подписан главным научным сотрудником ИПМ РАН, д-ром физ.-мат. наук Змитренко Николаем Васильевичем и ученым секретарем ИПМ РАН, канд. физ.-мат. наук Масловым Александром Ивановичем).

По теме диссертации соискателем опубликовано 15 научных трудов, в том числе 5 работ – в изданиях, индексируемых в базах цитирования Scopus и/или Web of Science, соискателем получено 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. В тексте диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Nikitiuk, A.S. DNA breathers and cell dynamics / Nikitiuk A.S., Korznikova E.A., Dmitriev S.V., Naimark O.B. // *Mathematical Biology and Bioinformatics*. – V. 14. – № 1. – 2019. – P. 137–149. (**ВАК, Scopus**) (13 стр./ 5 стр.)

Соискателем с соавторами представлена математическая модель молекулы ДНК, результаты ее численной реализации. Полученные результаты вычислительных расчетов находятся в удовлетворительном соответствии с экспериментальными данными. Также в работе соискателем предложен способ применения разработанной математической модели ДНК к интерпретации данных клеточной динамики.

2. Nikitiuk, A.S. Nonlinear dynamics of DNA with topological constraints / Nikitiuk A.S.,

Korzniikova E.A., Dmitriev S.V., Naimark O.B. // Letters on Materials. – 2018. – V. 8. – № 4. – P. 489-493. (**BAK, Scopus**) (5 стр./ 2 стр.)

В статье приведено описание структуры математической модели молекулы ДНК с топологическими ограничениями. Соискателем (совместно с соавторами) выполнен анализ бримерных решений, полученных с помощью предлагаемой в работе математической модели, а также представлен способ применения математической модели ДНК для описания многомасштабных мезоскопических мод открытых комплексов.

3. Nebogatikov, V. Study of morphological changes in breast cancer cells MCF-7 under the action of pro-apoptotic agents with laser modulation interference microscope MIM-340 / Nebogatikov V., Nikitiuk A., Konyshcheva A., Ignatyev P., Grishko V., Naimark O. // AIP Conference Proceedings «International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC IPCA'17)». – 2017. – Vol. 1882, No. 1. – P. 020053. (**Web of Science, Scopus**) (5 стр./ 2 стр.)

В статье приведено описание эксперимента по измерению морфологии раковых клеток. Соискателем (совместно с соавторами) представлено описание методов обработки фазовых изображений живых клеток и предложен критерий дифференциации раковых и нормальных клеток молочной железы человека. В работе дана биологическая интерпретация результатов анализа морфометрических показателей фазовых изображений клеток применительно к контролю действия препарата, инициирующего процесс апоптоза.

4. Lyapunova, E. Passive microrheology of normal and cancer cells after ML7 treatment by atomic force microscopy / Lyapunova E., Nikituk A., Bayandin Y., Naimark O., Rianna C., Radmacher M. // AIP Conference Proceedings “International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC'16)”. – 2016. – Vol. 1760, Iss. 1. – P. 020046. (**Scopus**) (11 стр./ 3 стр.)

Приведено описание эксперимента по исследованию реологических свойств живых раковых клеток. Соискателем (совместно с соавторами) описаны методы обработки одномерных биологических сигналов, а также представлены результаты анализа динамики клеток данными методами. В работе установлено, что раковые клетки являются более мягкими в отличие от нормальных клеток. Предложен способ применения методов обработки данных, описанных в работе, для классификации клеток различных типов.

5. Naimark, O.B. The physics of cancer: The role of epigenetics and chromosome conformation in cancer progression / Naimark O.B., Nikitiuk A.S., Baudement M.-O., Forne T., Lesne A. // AIP Conference Proceedings “International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC’16)”. – 2016. – Vol. 1760, Iss. 1. – P. 020051. (**Web of Science, Scopus**) (7 стр./ 2 стр.)

Статья посвящена исследованию эпигенетики опухолевых заболеваний. Авторами работы предлагается многоуровневый подход для описания процесса развития рака. Соискателем (совместно с соавторами) дано описание и приведено физическое обоснование роли открытых комплексов в процессах функционирования ДНК. Представлено описание пространственной организации молекулы ДНК в раковых клетках.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **предложена** оригинальная статистико-термодинамическая модель ДНК, учитывающая роль коллективного поведения ансамбля открытых комплексов на динамику макромолекулы;
- **предложены** эффективные алгоритмы численной реализации созданной модели и качественного анализа результатов измерений флуктуаций оптической толщины клеток на основе современных методик обработки данных;
- **разработан** комплекс проблемно-ориентированных программ для ЭВМ, реализующих указанные алгоритмы;
- **проведены** эксперименты по измерению флуктуаций оптической толщины живых клеток, полученные данные сопоставлены с результатами моделирования нелинейной кинетики ДНК и получено качественное соответствие;
- **предложена** теоретическая интерпретация данных лазерной интерференционной микроскопии живых раковых клеток, базирующаяся на концепции «критичности» системы и вытекающих из неё следствиях;
- на основе предложенной теоретической интерпретации данных лазерной интерференционной микроскопии раковых клеток **установлено**, что динамика живых раковых клеток обладает монофрактальными свойствами, что обусловлено неограниченным ростом числа открытых комплексов в структуре молекулы ДНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **разработана** новая математическая модель ДНК, отражающая связь её структурно-динамических свойств с функциональными процессами, в которые вовлечена молекула;
- **оценена** чувствительность математической модели нелинейной кинетики ДНК к структурному параметру, имеющего смысл квадрата отношения среднего расстояния между открытыми комплексами к среднему размеру открытого комплекса.

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

- **разработан комплекс программ** для проведения вычислительных экспериментов, позволяющий анализировать нелинейную кинетику молекулы ДНК, что важно для анализа патологических процессов различной природы (например, рака молочной железы, контрактуры Дюпюитрена),
- установленные критерии выявления патологически измененных клеток являются перспективными для разработки новых клинических методик дифференциации раковых и нормальных клеток.

Результаты диссертационного исследования также **могут быть использованы** в академических и технологических институтах, в организациях, занимающихся математическим моделированием процессов в области нелинейной физики ДНК. Предложенная математическая модель молекулы ДНК может быть использована при разработке моделей в области физики конденсированного состояния.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- обоснована постановка задачи моделирования мезоскопической нелинейной кинетики ДНК и предложены эффективные алгоритмы решения поставленной задачи;
- установлено удовлетворительное соответствие результатов моделирования нелинейной кинетики ДНК экспериментальным данным, полученным с участием соискателя.

Личный вклад соискателя состоит в следующем: разработана математическая модель молекулы ДНК, позволяющая описать ее термодинамические свойства с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов; выполнена программная реализация алгоритмов разработанной модели; проведены и проанализированы результаты вычислительных экспериментов по моделированию нелинейной кинетики ДНК; проведены измерения динамики раковых и нормальных эпителиальных клеток методом лазерной интерференционной микроскопии; проанализированы и выполнена

интерпретация результатов измерений с помощью предложенной модели молекулы ДНК.

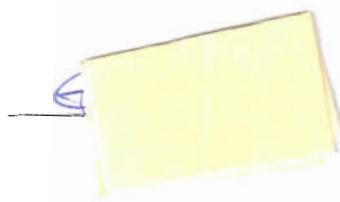
Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и Порядком присуждения ученых степеней в ПНИПУ, утвержденным приказом ректора ПНИПУ от 09 января 2018 г. № 1-О: в ней содержится решение задачи математического моделирования нелинейной кинетики молекулы ДНК, учитывающее коллективное поведение ансамбля открытых комплексов и имеющее важное значение для развития методов математического моделирования в нелинейной физике ДНК, а также для разработки новых методов дифференциации раковых и нормальных клеток.

На заседании 22 сентября 2020 года диссертационный совет Д ПНИПУ.01.09 принял решение присудить Никитюку Александру Сергеевичу ученую степень кандидата физико-математических наук (протокол заседания № 7).

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 7 докторов наук * по специальности защищаемой диссертации, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за присуждение учёной степени – 13, против присуждения учёной степени – нет.

Председатель диссертационного совета Д ПНИПУ.01.09.

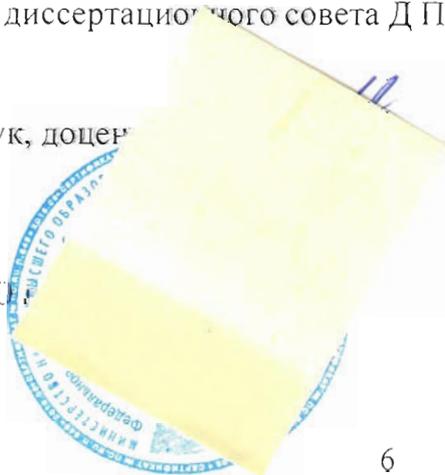
д-р физ.-мат. наук, профессор



/Трусов Петр Валентинович/

Ученый секретарь диссертационного совета Д ПНИПУ.01.09,

канд. физ.-мат. наук, доцент



/Швейкин Алексей Игоревич/

«24» сентября 2020 г.