

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора физико-математических наук, Братуся Александра Сергеевича на диссертационную работу Леон Атупанья Марии Кристины «Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности

1.2.2 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Актуальность диссертационного исследования.

Сложность биологических процессов является побуждающей причиной использования более точных математических моделей для качественного и количественного описания процессов, связанных с различными приложениями в медицине. В частности, для исследования динамики инфекционных заболеваний, как при нормальном, так и патологическом течении. Для этой цели в диссертации изучается семейство нелокальных уравнений «реакция-диффузия». Существующие методы исследований инфекционных заболеваний посвящены различным аспектам описания ряда явлений, играющих важную роль в биомедицинских процессах. Однако, в настоящий момент отсутствуют методы для анализа пространственно-временной динамики распределения вируса, учитывающих явление мутации несмотря на то, что эти факторы играют важную роль в динамике всего процесса.

В диссертационной работе Леон Атупанья Марии Кристины представлены новые методы линейного и нелинейного анализа, позволяющие исследовать процесс конкурентного сосуществования различных вирусных квазивидов с учетом их мутаций. Все это позволяет заключить, что тема диссертационной работы Леон Атупанья Марии Кристины «Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций» по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» представляет актуальное и содержательное научное исследование.

Характеристика содержания работы.

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения и приложения. Работа изложена на 151 странице и включает в себя 28 рисунков, 4 таблицы, 1 приложение и 143 библиографических наименования.

Первая глава посвящена разработке новых методов линейного и нелинейного анализа для исследования решений полулинейного эллиптического уравнения с интегральным членом. Такие уравнения часто возникают в различных биологических и биомедицинских приложениях. Изложены теоретические методы функционального анализа решения уравнений такого вида: собственность, нормальная разрешимость и свойство Фредгольма для соответствующих линейных эллиптических операторов с разрывными коэффициентами. Существование решений изучается методом Лерэ-Шаудера, основанного на топологической степени фредгольмовских и собственных операторов и на априорных оценках решений в специальных весовых пространствах.

Вторая глава посвящена разработке методов моделирования возникновения вирусных квазивидов на основе нелокального уравнения «реакции-диффузии», которое учитывает плотность распределения вируса в организме в зависимости от его генотипа и времени. Система реакционно-диффузионных уравнений с задержкой пролиферации и гибелью иммунных клеток рассматривается для построения обобщенной модели

иммунного ответа. Вирусная инфекция инициирует врожденный иммунный ответ, за которым следует приобретённый иммунный ответ. В этом уравнении также учитывается процесс конкуренции вируса за клетки организма и смертность вируса, зависящая от генотипа. Предложенная математическая модель и доказательство разрешимости поставленной проблемы являются новыми и представляют значительный теоретический и практический интерес в исследованиях по распространению эпидемий вирусов в условиях мутаций и взаимодействия с иммунной системой.

Третья глава посвящена исследованию условий сосуществования двух вирусов в организме, с учетом мутации вируса, репликации и смертности (естественной и обусловленной противовирусным лечением). Математическая модель представлена в виде системы из двух нелокальных уравнений реакции-диффузии. Плотность распределения вируса зависит, как от его генотипа, так и времени. Вирусный штамм рассматривается в форме распределение плотности, сосредоточенной вокруг некоторого среднего значения. Такой подход позволяет учитывать конкуренцию вирусов за клетки организма, а также процесс его деградации вследствие естественной смертности, зависящей от вида генотипа. Здесь применяются теоретические результаты, разработанные в предыдущих главах диссертации. Показано, что сосуществование вирусных квазивидов определяется структурой допустимых интервалов функции смертности в пространстве генотипов. Таким образом основным результатом этой главы является исследование условий сосуществования двух вирусов в организме.

Четвертая глава посвящена исследованию взаимодействия между вирусом и иммунными клетками врожденного иммунного ответа, который представлен в форме системы обыкновенных дифференциальных уравнений, основанных на схеме взаимодействия респираторно-вирусной инфекции и врожденного иммунного ответа. Система описывает кинетику интерферона с учетом его производства инфицированными эпителиальными клетками и деградации. Динамика этой системы исследуется в зависимости от значений входящих параметров. Показано, что динамика системы характеризуется многостабильным поведением. Полученные результаты адекватно описывают реакцию врожденного иммунного ответа на респираторные инфекции. Представлена математическая модель совместно врожденного и приобретённого иммунного ответа и исследована его динамика с учетом, влияние интерферона на развитие вирусной инфекции. Отдельно исследована модель возникновения цитокинового шторма. Проведен анализ чувствительности параметров, использованных в математической модели.

В **заключении** сформулированы основные результаты диссертационной работы.

Научная новизна.

В диссертации получен ряд новых результатов, связанных как с исследованием полулинейного эллиптического уравнения в неограниченных областях с интегральным членом при помощи методов нелинейного анализа (метод Лере-Шраудера, топологическая степень для фредгольмовских и собственных операторов, априорные оценки решений в весовых пространствах), так и с применением уравнения нелокального эллиптического реакционно-диффузионного типа для описания распределения концентрации вируса. Впервые разработаны методы исследования конкуренции двух вирусов в организме. С учетом свойства бистабильности системы исследована математическая модель возникновения эффекта цитокинового шторма, что позволяет изучить различные сценарии возникновения этого явления.

Практическая значимость диссертационного исследования.

Результаты диссертации, полученные в области исследования мутации и эволюции вирусов могут быть применены при исследовании динамики распространения вирусных квазивидов. Разработанные методы математического моделирования иммунного ответа могут применяться при прогнозировании методов лечения вирусными инфекциями.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Результаты научных положений математически обоснованы с помощью методов линейного и нелинейного анализа, а также классических методов исследования, включающие анализ обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных, а также численного исследование соответствующих моделей на основе разработанных программных средств. Достоверность результатов подтверждается численными экспериментами, расчёты которых показали согласованность с клиническими данными. Научные положения апробированы на международных научных конференциях и семинарах, в том числе на семинаре «Математическое моделирование в биологии и медицине» ИВМ РАН.

Замечание

По работе имеется следующее замечание. В диссертации исследованы случаи процесса мутации, который допускает равноправную мутацию, как последующих квазивидов к предыдущим, так и в обратном направлении. Однако многие вирусные инфекции характеризуются преимущественными мутациями только в одном направлении.

Однако, сделанное замечание не снижает научную ценность полученных результатов и, скорее всего, является пожеланием для дальнейших исследований.

Общая оценка работы

Диссертационное исследование на тему «Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций» соответствует специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» и является завершённой научно-квалификационной работой. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты, полученные в диссертации, изложены в 5 рецензируемых печатных изданиях, индексируемых Web of Science и Scopus.

Считаю, что диссертационная работа полностью отвечает всем квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, а ее автор, Леон Атупанья Мария Кристина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент, доктор физико-математических наук (специальность 1.1.2), профессор кафедры «Цифровые технологии и управление транспортными процессами»

