

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата физико-математических наук, Колобова Андрея Владимировича 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 темы исследований.**

Математическое моделирование имеет важное значение для описания и прогнозирования протекания различных заболеваний с целью разработки более эффективных методов их лечения. В диссертации Леон Атупанья Марии Кристины рассматриваются математические модели вирусных инфекций как с учетом эволюции самого вируса, так и с учетом врожденного и приобретенного иммунных ответов. В первом случае получены условия возникновения и сосуществования вирусных квазивидов, что оказывает существенное влияние на метод лечения таких заболеваний. Во втором случае, исследуются условия возникновения в модели цитокинового шторма и его влияние на протекание вирусной инфекции. Это чрезвычайно актуально, так как взаимодействие вирусных заболеваний с иммунной системой остается в центре внимания медицинских исследований особенно из-за таких заболеваний, как СПИД, Covid-19, туберкулез и др. Таким образом, работа Леон Атупанья Марии Кристины на тему «Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций» является актуальной и соответствует специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

### **Основное содержание работы.**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и приложения. Общий объем работы составляет 151 страницу, 28 рисунков, 4 таблицы и включает 143 библиографических наименования.

В **Главе 1** на основе литературных данных рассмотрены подходы к моделированию медико-биологических проблем с помощью нелокальных реакционно-диффузионных уравнений и методы линейного и нелинейного их анализа.

В **Главе 2** построена модель эволюции вируса с учетом генетической изменчивости. Проведено аналитическое и численное исследование существования в пространстве генотипов локализованного решения, соответствующего одному вирусному квазивиду, а также появление новых вирусных квазивидов вследствие неоднородных по пространству генотипов условий – скорости естественной гибели вируса, эффективности лечения и иммунного ответа. В частности, получены условия на параметры модели, определяющие существование локализованных решений, выведены формулы распределений вируса по пространству генотипов, численно исследуется скорость сходимости решений к промежуточному (квазистационарному) и к стационарному распределениям.

В **Главе 3** исследуется сосуществование и конкуренция двух вирусов (вирусных штаммов), существующих в различных – каждый в своём – пространствах генотипов. В частности, получены условия сосуществования положительных

локализованных решений, т.е. сосуществования двух различных вирусных штаммов, конкурирующих за общий ресурс (неинфицированные клетки).

В **Главе 4** рассматривается взаимодействие вируса типа SARS и иммунной системы (без учёта мутаций вируса и конкуренции вирусных квазивидов). Последовательно построены и исследуются математические модели (а) взаимодействия вируса с системой врождённого иммунитета, (б) взаимодействия вируса с системами врождённого и приобретённого иммунитета одновременно, (в) модель возникновения цитокинового шторма, (г) модель влияния вакцинации на иммунный ответ. Отличительной чертой всех моделей является учёт роли интерферона во врождённом иммунном ответе. Базовая модель врождённого иммунного ответа – модель взаимодействия вируса, эндотелиальных и антигенпрезентирующих клеток и интерферона – содержит одну петлю положительной (производство вируса эндотелиальными клетками) и две петли отрицательных обратных связей (ингибирование производства вируса интерфероном и ингибирование производства интерферона вирусом). Аналитически и численно показано, что, в зависимости от значений параметров модели, такая система может быть моно- или бистабильной, а также иметь колебательные решения. Кроме того, численно исследованы зависимости максимальной вирусной нагрузки и длины инкубационного периода от начала инфицирования.

#### **Научная новизна исследований и полученных результатов.**

Научная новизна главы 1 обусловлена тем, что впервые исследовано полулинейное эллиптическое уравнение в неограниченных областях с интегральным членом при помощи методов нелинейного анализа, включающих метод Лере-Шраудера, топологическую степень для фредгольмовских и собственных операторов и априорные оценки решений в весовых пространствах.

Научная новизна главы 2 заключается в том, что впервые применено уравнение нелокального эллиптического реакционно-диффузионного типа для описания распределения концентрации вируса с учетом генотипической/фенотипической изменчивости. В отличие от известных моделей биологических популяций, в уравнении присутствует интегральный член.

Научная новизна главы 3 характеризуется тем, что впервые разработаны методы исследования конкуренции двух вирусных квазивидов, принадлежащих различным пространствам генотипов. Отличительными особенностями модели являются принятая во внимание конкуренция вирусных квазивидов, а также получение условия их сосуществования. Модели со схожей постановкой ранее не рассматривались.

Научная новизна главы 4 состоит в разработанных методах исследования и моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на вирусы типа SARS. Кроме того, отличительной особенностью также является разработанный и исследованный метод моделирования цитокинового шторма на основе модели иммунного ответа.

#### **Научная и практическая ценность**

Научная значимость диссертационной работы заключается в создании новых математических моделей для изучения динамики вирусной инфекции в организме человека с учетом иммунного ответа и мутации вирусов.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что разработанные математические модели могут применяться для прогнозирования и оценки течения болезни, включая выявления различных исходов заражения вирусом SARS-CoV-2.

Исследования по разработке метода моделирования возникновения вируса и вирусных квазивидов были выполнены в рамках гранта № 18-11-00171 Российского научного фонда. Работа, посвященная моделированию врожденного и приобретенного иммунных ответов, выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: соглашение № 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018). Это означает, что полученные в диссертации Леон Агупанья Марии Кристины результаты прошли дополнительную научную экспертизу.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов.**

Достоверность результатов работы подтверждается выбранными методами исследования, которые включают как классические методы анализа обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) и уравнений в частных производных, так и анализ на основе априорных оценок. Степень обоснованности научных положений, результатов и выводов подтверждается математически корректными выводами, корректным применением методов численного анализа. Результаты моделирования качественно согласуются с клиническими данными. Основные результаты диссертационной работы докладывались на научных конференциях и семинарах и изложены в 5 печатных изданиях, индексируемых Web of Science и Scopus.

### **Замечания**

К диссертации имеется ряд замечаний:

1. В главе 4 (раздел 4.2.1) при построении модели приобретенного иммунитета введены две переменные «наивные В клетки ( $V_n$ )» и «плазматические клетки (В)» (Рисунок 4.7, уравнения 4.19 и 4.20), которые являются промежуточным звеном между «Активированными  $CD4^+$  Т клетками ( $T_4$ )» и «Антителами (А)». Таким образом эти переменные увеличивают количество параметров модели, но не вносят дополнительных возможностей, что противоречит принципу *lex parsimoniae*, декларированному при построении модели.
2. Мало раскрыты методы численного решения разработанных моделей, как в случае ОДУ, так и в случае уравнений в частных производных «использованы конечно-разностные методы с явными и неявными схемами».
3. При описании и анализе модели используются термины параметры вносящие путаницу в восприятие работы. Так в главе 2 при построении модели вирусной инфекции, учитывающей генетическую изменчивость, для параметра  $D$  используется наименование «коэффициент диффузии». Название «скорость генетической изменчивости/вариабельности» было бы более интуитивно понятным. Или же в разделе 2.2.1 анализ стационарного решения вводится параметр  $t$ , который в предыдущем разделе

использовался для обозначения переменной времени. В результате возникают конструкции вида  $\cos(tx)$  и т.д.


Однако, отмеченные недостатки не снижают научную значимость работы и ценность полученных результатов.

### **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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые инструменты для исследования динамики вирусных инфекций методами математического моделирования. Автореферат правильно и в полной мере отражает содержание диссертационной работы. Основные результаты в достаточной мере отражены в рецензируемых научных изданиях.

Считаю, что диссертационная работа отвечает всем квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата 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,  
Ученый секретарь  
Физического института им. П.Н. Лебедева РАН  
кандидат физико-математических наук  
(специальность 03.00.02 — Биофизика),

  
Колобов А. В.  
«05» декабря 2022 г.

Подпись Колобова Андрея Владимировича удостоверяю  
Заместитель директора по науке  
Физического института им. П.Н. Лебедева РАН  
доктор физико-математических наук  
В.А. Рябов

  
«05» декабря 2022 г.