

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАШИНОВЕДЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИПМаш РАН)



В.О., Большой проспект, д.61, Санкт-Петербург, 199178
Тел.: (812)-321-4778; факс: (812)-321-4771; <https://ipme.ru>

ОГРН 1037800003560, ИНН/КПП 7801037069/780101001

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
проблем машиноведения
Российской академии наук

д.т.н, профессор



/ В.А. Полянский

« 11 » ноября 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем
машиноведения Российской академии наук

на диссертацию **Леон Атупанья Марии Кристины** по теме «**Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций**» на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Диссертация Леон Атупанья Марии Кристины посвящена разработке и исследованию методов нелинейного анализа и моделирования динамики вирусных инфекций, принимая во внимание, как и мутацию вирусов, так и иммунный ответ. В работе с помощью нелокальных уравнений типа реакции-диффузии рассматриваются процессы, сопряжённые с мутациями вирусов. В то же время для исследования взаимодействия вируса типа SARS и иммунной системы используются системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

Актуальность темы диссертационной работы. Релевантность данной работы тесно связана с актуальностью и важностью научных задач по изучению наиболее распространенных заболеваний и отклонений в функционировании человеческого организма. Вместе с тем актуальность данной работы в полной мере подчёркивается, в частности, текущей пандемией COVID-19.

Цель и задачи диссертационной работы. Целью данной работы является разработка методов анализа и моделирования для изучения динамики вирусной инфекции в организме человека с учетом иммунного ответа и мутации вирусов.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа включает введение, основную часть, состоящую из четырёх глав, заключение, список литературы и приложение.

Во введении сформулирована актуальность работы, а также ее научная новизна, ставятся цель и задачи работы, описываются общие характеристики исследования и приводится обзор научной литературы по изученной проблеме.

В первой главе исследуется эллиптическое уравнение с интегральным членом, которое возникает в различных биологических и биомедицинских приложениях. Доказательство существования решений этого уравнения исследуется методом Лере-Шаудера.

Во второй главе рассматривается нелокальное реакционно-диффузионное уравнение, описывающее возникновение вирусных штаммов. В уравнение введены члены, которые описывают вирусную мутацию, нелокальную конкуренцию вируса за клетки организма и гибель вируса, вызванной иммунным ответом или естественной смертностью.

Третья глава посвящена исследованию модели, описывающей сосуществование вирусов. Для достижения этой цели разработана система из двух уравнений реакции-диффузии с нелокальным членом, которые описывают распределение плотности вирусов как функций соответствующих генотипов.

В четвертой главе исследованы математические модели, описывающие взаимодействие между вирусом и иммунными клетками. На основе обыкновенных дифференциальных уравнений исследуется взаимодействие вируса с врожденным иммунным ответом, взаимодействие вируса с системами врожденного и приобретенного иммунного ответа одновременно, и модель возникновения цитокинового шторма.

В заключение перечисляются основные результаты работы.

В приложении приводятся значения использованных параметров.

Научная новизна. В работе рассмотрен новый подход к моделированию вирусной динамики, принимая во внимание мутацию вируса. Данный подход также применяется для исследования условия сосуществования вирусов в организме. Разработанная математическая модель изучается с помощью математического аппарата, который впервые используется для исследования реакционно-диффузионного уравнения с интегральным членом. Кроме того, отличительной чертой всех разработанных методов моделирования взаимодействия вируса и иммунного ответа является учёт роли интерферона - одного из важнейших цитокинов во время иммунного ответа. Разработанный подход моделирования возникновения цитокинового шторма в целом является уникальным.

Практическая ценность работы. Практическая ценность работы состоит в том, что разработанные методы моделирования (в том числе с учетом мутации вируса) могут быть применены при исследовании особенностей определенных семейств вирусов, в

частности – для выявления различных исходов и прогнозирования протекания инфекции SARS-CoV-2.

Обоснованность и достоверность результатов работы. Достоверность результатов работы подтверждается строгостью выбранного математического аппарата, использованием хорошо известных методов численного моделирования и согласованностью результатов математических моделей с клиническими данными.

Результаты диссертационной работы докладывались на научных конференциях и семинарах и опубликованы в 5 печатных работах, индексируемых в Scopus или Web of Science и удовлетворяющих требованиям ВАК.

Замечания по содержанию диссертации.

1. Теоретический аппарат, разработанный в главе 1, для решения задач из глав 2 чрезмерен. Связь между главами поясняется одним пассажем «Результат существования может быть обобщен для некоторого класса функций с использованием более сложного математического метода, основанного на топологической степени и априорных оценках решений (метод Лере–Шаудера) аналогично проделанной работе в главе 1.» Нигде далее этот «некоторый класс функций» не описан.
2. В разделах 2.4.1 и 3.3.1 представлены результаты численного решения исследуемых задач, однако не указан используемый численный метод и не представлено обоснование для усечения бесконечной прямой до интервала конечной длины.
3. При доказательстве леммы 3.6 используется очень странный оборот «из инвариантности гомотропии степени». Следующее далее предложение, начинается со слова «Здесь», обрывается на полуслове.

Указанные недостатки не влияют на общее впечатление о качестве работы и достоверности полученных результатов. Примененные в работе методы исследования разработанных математических моделей вполне корректны, ряд полученных результатов является новым. Особо хотелось бы отметить построение положительного решения задачи (2.3), поскольку весьма редко удается для нелокального и нелинейного уравнения предложить изящный конструктивный метод решения.

Заключение. Диссертация Леон Атупанья Марии Кристины «Методы нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций» имеет внутреннее единство и представляет собой законченное научное исследование. Результаты, полученные в диссертации, обоснованы, обладают научной новизной и имеют практическую значимость.

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации.

Диссертация отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 N 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а её 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».

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и утвержден на заседании семинара лаборатории "Микромеханика материалов» Института проблем машиноведения Российской академии наук 8 ноября 2022г.

Отзыв составил доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией "Микромеханика материалов" Порубов Алексей Викторович.

Зав. лабораторией "Микромеханика материалов"
д.ф.-м.н. профессор



Порубов Алексей Викторович

11 ноября 2022г.

Подпись А.В. Порубова удостоверяю.
Учен.ый секретарь



Мочалова Юлия Алексеевна

« 11 » ноября 2022г.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем машиноведения Российской академии наук.

Адрес организации: 199178, г. Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., д.61

Веб-сайт организации: <https://ipme.ru/>

Адрес электронной почты: ipmash@ipme.ru

Телефон: +7-812-321-47-78