

**Отзыв официального оппонента на диссертацию Рузина И.М.
«Математические методы популяционной генетики и их
применение к вирусологии», представленную на соискание
учёной степени доктора физико-математических наук по
специальности 1.5.8. --- Математическая биология,
биоинформатика**

Диссертационная работа И.М.Рузина «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии» посвящена построению математических моделей, касающихся объяснения важных вопросов, возникающих в вирусологии. Эти вопросы весьма разнообразны, что неудивительно, если принять во внимание то, что представленная к защите диссертация подытоживает исследования автора, проводившиеся на протяжении почти четверти века. В частности, хочу отметить работы, касающиеся характеристик популяции вируса ВИЧ, оценкам скорости эволюции антигенных участков вируса гриппа, вопросам устойчивости вирусов к анти-вирусной терапии дефектными интерферирующими частицами. К несомненным достоинствам работы следует отнести то, что автор применяет в вирусологии математический аппарат, традиционно относящийся к популяционной генетике, и добивается результатов, которые могут быть сравнены с экспериментальными данными и позволяют тестирование моделей.

Актуальность темы диссертации не вызывает никаких сомнений, поскольку с помощью предлагаемых моделей можно изучать эволюцию вирусов, оценивать эффективность вакцин и противовирусных препаратов.

Диссертационная работа состоит из 281 страниц, в которые входят введение, семь глав, заключение и список литературы. Список литературы состоит из 498 источников. Каждая глава диссертации посвящена отдельному направлению исследований. Работа содержит 13 таблиц и 105 рисунков. Результаты диссертации отражены в 36 печатных источниках, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, а также входящих в международные базы данных WoS и Scopus. Это 34 статьи в рецензируемых журналах (в основном высшей категории) и две монографии (где диссертант является единственным автором). Результаты И.М. Рузина докладывались и обсуждались на многочисленных международных научных конференциях, а также поддерживались различными научными фондами.

Поскольку я являюсь по роду своей деятельности математиком, специализирующимся на дифференциальных уравнениях, то не буду в этом отзыве касаться вирусологических аспектов, а остановлюсь на математических моделях, их выводе и оценке результатов, полученных с их помощью.

В главе 2 изучается модель детерминистической адаптации вируса ВИЧ в хозяине на основе системы двух линейных обыкновенных дифференциальных уравнений с заранее неизвестными коэффициентами. Модель позволяет оценить время полуадаптации локуса с начальной невыгодной аллелью, а также оценить значения коэффициентов, влияющих на эволюцию мутаций, придающих устойчивость к лекарственному лечению. Кроме того, в главе 2 оценка эффективного размера популяции вируса ВИЧ проводится на основе одно и двухлокусной модели методами Монте-Карло. В частности, эта работа показала, что популяция зараженных клеток, достаточно велика для того, чтобы содержать резистивные аллели на одном локусе еще до начала лечения. Делается вывод об относительно слабой роли стохастических эффектов в стационарной популяции ВИЧ.

В главе 3 изучаются мультилокусные модели бесполой популяции. Получено детерминистическое разностное уравнение для фитнес-классов, от которого сделан переход к континуальной модели, описываемой уравнением Гамильтона-Якоби. Для этого уравнения строится решение типа бегущей волны. Параметры этого решения оцениваются, на основе чего делаются выводы о том, какая модель является подходящей для изучения скорости адаптации. Далее в этой главе рассматривается модель установления генетической линии, для чего рассматривается интегро-дифференциальное уравнение, позволяющее регулировать толщину «хвостов» вероятностных распределений частот генома.

Глава 4 посвящена многолокусной эволюции с наличием рекомбинации. Распределение приспособленности описывается эволюционным интегро-дифференциальным уравнением, также допускающим решение типа бегущей волны, характеристики которого могут быть исследованы асимптотически. В частности, оказывается, что у этой волны есть резкий левый фронт.

Глава 5 посвящена определению адаптивного ландшафта на основании геномных данных. Используются методы моделирования Монте-Карло на сетях и статистические методы. Получена оценка эпистаза через частоты гаплотипов пар локусов, найденных из геномных данных, в зависимости от топологии сети.

В главе 6 изучаются возможности эволюционного преимущества случайных признаков. В частности, обнаружена эволюционная роль латентного состояния ВИЧ, что позволяет вирусу проникать внутрь организма и вызывать системную инфекцию. Также обнаружено, что эволюционная роль рекомбинации заключается в снижении негативных последствий генетического сцепления, ускорении адаптации и устранении вредных аллелей. Основным математическим инструментом является моделирование при помощи нелинейной системы обыкновенных

дифференциальных уравнений достаточно высокого порядка (усложненного соответствующим образом аналога SEV).

Глава 7 посвящена анализу и компьютерному моделированию эволюционного поведения патогена, ускользящего либо от адаптирующейся иммунной системы, либо от своего вторичного паразита. Моделью передачи гриппа в популяции является система двух интегро-дифференциальных уравнений (соответствующая двум компонентам населения, выздоровевшим и инфицированным) с ядром специального вида, отвечающим функции перекрестного иммунитета. Система имеет решение вида волны, бегущей вдоль оси приспособленности, которая демонстрирует устойчивость при численном моделировании. Эволюция ВИЧ в хозяине под давлением клеточного иммунитета моделируется достаточно сложной системой нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений. Получен вывод о возможности эволюционной стабильности ВИЧ в присутствии дефектных интерферирующих частиц на любом биологическом уровне.

По тексту диссертации имеются следующие замечания:

1. С точки зрения математики к диссертации можно придраться, поскольку вывод уравнений и последующий анализ решения проводится на физическом уровне строгости, то есть основан на допущениях, для математика недостаточных. Однако рассматриваемые модели достаточно сложны и строгий их анализ возможен очень редко. Кроме того, целью является получение качественных результатов, и диссертация защищается не по математической специальности.
2. Иногда используются неравносильные переходы. Например, на стр. 40 система двух дифференциальных уравнений сводится к одному уравнению путем отбрасывания некоторых членов, что может быть справедливо только для некоторой асимптотики.
3. Иногда используется неправильная терминология. Например, обыкновенные дифференциальные уравнения называются обычными, также обычными на стр.199 названы интегро-дифференциальные уравнения.
4. В тексте диссертации и автореферате есть опечатки и ошибки, в основном пунктуационные. В автореферате на стр.14 есть ссылка на несуществующую формулу.

Приведенные замечания носят технический и редакционный характер и не оказывают существенного влияния на общую высокую оценку работы.

Добавлю, что текст диссертации представляет собой увлекательное чтение для представителей смежных специальностей и содержит большое число новых постановок задач, которые можно исследовать в рамках теории уравнений с частными производными.

Все результаты диссертации являются новыми. Достоверность теоретических выводов вытекает из теоретического анализа, основанного как на стандартном математическом аппарате, так и на авторских методах, а также на использовании экспериментальных данных.

Тема диссертации актуальна и соответствует специальности 1.5.8. --- Математическая биология, биоинформатика. Автореферат правильно и полно отражает содержание диссертации.

Заключение. Диссертация И.М.Рузина «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии» представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, которая удовлетворяет критериям, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук (пп. 9-14 Положения ВАК). Совокупность полученных в ней результатов можно квалифицировать как научное достижение, имеющее принципиальное значение для развития вирусологии методами популяционной генетики.

Считаю, что Игорь Мартинович Рузин заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.8. --- Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент: Розанова Ольга Сергеевна, доктор физико-математических наук по специальности 01.01.02 – дифференциальные уравнения, динамические системы и оптимальное управление, доцент, 119992, г. Москва, ГСП-2, ул. Ленинские горы, д. 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», профессор кафедры дифференциальных уравнений
тел. +7-916-564-82-02, e-mail: rozanova@mech.math.msu.su

22.08.2024

Розанова О.С.

