

ОТЗЫВ

официального оппонента

о диссертации Джимака Степана Сергеевича

«Закономерности динамики состояний группы гетерогенных конденсированных веществ при модификации изотопного состава среды и внешнем механическом воздействии», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.8 – физика конденсированного состояния

Диссертационная работа Джимака С.С. посвящена исследованию динамики гетерогенных конденсированных веществ при различных внешних воздействиях и вариации изотопного состава среды. Сегодня особенно актуальными являются теоретические исследования сложных систем, в том числе и дезоксирибонуклеиновой кислоты. Математическое моделирование - один из наиболее распространенных видов теоретических исследований для сложных систем. Кроме того, в диссертационной работе разработана новая теория, объясняющая изменение энергии химической связи между парами стабильных изотопов, а также разработаны методы прогнозирования собственных частот механических колебаний дезоксирибонуклеиновой кислоты при изменении различных параметров среды, что не вызывает сомнений в *актуальности* представленного исследования. Часть результатов диссертационной работы получены в процессе работы над грантами РФФИ, РНФ и государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Важно отметить, что впервые с помощью математического моделирования доказано, что наличие дейтерия в структуре нуклеотидов может приводить к различным значениям (уменьшение или увеличение) вероятности возникновения открытых состояний в зависимости от энергии разрыва водородной связи. Доказано, что при наличии в гетерогенной системе нечетного числа некомпенсированных нейтронов при образовании химических связей между стабильными изотопами могут возникать изотопные эффекты. Выявлена зависимость амплитуды и частоты собственных колебаний дезоксирибонуклеиновой кислоты, как от определенной последовательности нуклеотидов, так и от ее длины. Также разработан новый метод определения концентрации ^2H с помощью ЯМР спектроскопии. Создана электрохимическая установка для модификации изотопного состава жидких сред. Все вышеперечисленное несомненно доказывает *научную новизну* проведенного исследования.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке новой математической модели, использующей аналогию между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, позволяющей производить расчеты влияния различных концентраций дейтерия в окружающей молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты среде на возникновение разрывов водородных связей между парами азотистых оснований, а также исследование динамики молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при воздействии различных

внешних факторов. Джимаком С.С. разработаны метод определения концентрации дейтерия в жидких средах с помощью ЯМР спектроскопии и промышленная установка для снижения концентрации дейтерия в неорганических жидкостях.

Достоверность, обоснованность и оригинальность полученных результатов не вызывает сомнений и обусловлена применением физических и математических методов решения поставленных задач и тщательным анализом полученных теоретических и экспериментальных результатов из работ других авторов.

Оценка содержания диссертационной работы.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти разделов, заключения и списка цитируемой литературы. Объем диссертационной работы составляет 263 страницы. Список литературы содержит 311 источников. По теме диссертации опубликовано 55 работ, из которых 21 индексируется в международных и российских базах данных и системах цитирования Web of Science, Scopus и ВАК, получены 3 патента на изобретения, зарегистрированы 4 свидетельства о регистрации государственной программы ЭВМ. Результаты исследования доложены на международных и всероссийских конференциях.

Во **Введении** представлен анализ современного состояния исследований по тематике диссертационной работы, обосновывается актуальность исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, а также научная и практическая значимость работы.

В **главе 1** кратко представлен обзор современного состояния исследований, посвященных разработке физико-математических моделей гетерогенных конденсированных сред, а также проведен анализ литературы, посвященной исследованию механизмов фракционирования стабильных изотопов в различных объектах. В результате проведенной работы автором сделан вывод о том, что необходимо создать физико-математическую модель молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, позволяющую учитывать влияние вариации изотопного состава и других внешних факторов на вероятность разрывов водородных связей между комплементарными парами азотистых оснований, а также установлено, что актуальной задачей является определение механизмов формирования изотопных эффектов в органических системах.

Глава 2 посвящена разработанной автором физико-математической модели дезоксирибонуклеиновой кислоты и влиянию различных внешних воздействий на ее динамику. Рассмотрена математическая модель двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом энергии разрыва водородных связей между парами азотистых оснований, также автором было оценено влияние упрощений при решении данной задачи на конечный результат. Кроме того, методами математического моделирования было исследовано влияние ВЧ и СВЧ излучения, торсионного момента и вязкости внешней среды на стабильность и динамику дезоксирибонуклеиновой кислоты. В результате проведенных исследований автором создана новая физико-математическая модель органической молекулы, состоящей из двух цепочек упорядоченных ансамблей взаимодействующих маятников.

Глава 3 посвящена результатам исследования влияния вариации изотопного состава $^2\text{H}/^1\text{H}$ на энергию разрыва водородных связей в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты. Доказано, что вероятность возникновения открытых состояний между азотистыми основаниями в двухцепочечной молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты зависит от концентрации дейтерия в среде и от значения энергии разрыва водородных связей. Установлено, что за счет попадания атома дейтерия в водородные связи между парами азотистых оснований изменяется величина критической энергии разрыва водородных связей по всей длине гена. Доказана чувствительность молекулярной динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты к единичным $^2\text{H}/^1\text{H}$ заменам в разных участках ее молекулы в условиях одинакового по интенсивности внешнего воздействия.

В *Главе 4* рассмотрены основы новой теории, описывающей механизм фракционирования изотопов, который связан с преобладанием среди нуклонов определенного количества нейтронов и объясняющего неравновесное накопление определенных форм стабильных изотопов в гетерогенных системах. Из приведенных расчетов следует, что увеличение энергии электрона пропорционально \sqrt{T} , т.е. нейтронный эффект оказывается температурно-зависимым, в отличие от ранее рассчитанных эффектов взаимодействия магнитных моментов, которые от температуры не зависели. Автором отмечено, что интенсивность проявления изотопных эффектов может изменяться в зависимости от их концентрации: при низких концентрациях потенциально резонансных изотопов, например, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , преимущественно реализуются их термодинамические и кинетические эффекты (что характеризуется относительно невысокими различиями в скоростях фракционирования), тогда как при высоких концентрациях этих же изотопов вероятность образования резонансных пар с дальнейшим возникновением нейтронного эффекта, позволяющего дополнительно реализовывать туннелирование, приводит к появлению аномальных (или парадоксальных) изотопных эффектов.

В *Главе 5* описаны результаты экспериментальных исследований влияния модификации изотопного состава среды на гетерогенные системы. Описаны разработанные методики определения концентрации дейтерия, кислорода и углерода с помощью ЯМР спектрометра. Приведена схема электрохимической установки для снижения концентрации дейтерия в жидких средах. Доказано, что влияние среды с пониженным содержанием дейтерия на ДНК лимфоцитов активирует репарирующие системы, что проявляется уменьшением количества одностранных разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (на 29,5 %) при добавлении в среду инициатора апоптоза, и отсутствие подобного эффекта в естественных условиях. Установлено, что наличие геропротекторного действия воды со сниженным содержанием дейтерия у млекопитающих, проявившееся в изменении продолжительности отдельных стадий эстрального цикла и соотношения длительности стадий полового цикла в целом у белых беспородных крыс-самок предстарческого возраста и приближении этих показателей к аналогичным значениям у животных молодого возраста.

В *Заключении* сформулированы основные результаты и выводы, полученные в ходе данного исследования.

Каждая глава диссертации заканчивается выводами и указанием статей, в которых были опубликованы результаты работы. Это, несомненно, облегчает восприятие материала.

Содержание диссертационной работы Джимака С.С. позволяет говорить о том, что все поставленные задачи выполнены и основная цель исследования полностью достигнута, однако, есть несколько замечаний:

- 1) В работе не приведены данные исследований динамики угловых отклонений азотистых оснований молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при полной замене всех водородных связей между основаниями на дейтериевые.
- 2) При описании численных расчетов механических движений в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты автор работы не уточняет, с помощью какой программы ЭВМ эти расчеты были проведены.
- 3) В параграфе 3.1 диссертации автор рассматривает влияние протий-дейтериевого обмена в водородных связях между парами оснований на вероятность возникновения открытых состояний. Результаты приведены лишь для единичных замен. Однако в природе существует ненулевая вероятность появления нескольких атомов дейтерия в составе молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. Следовало бы провести расчеты разрыва водородной связи хотя бы для нескольких замен протия на дейтерий.

Перечисленные замечания не влияют на общую положительную оценку работы, носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение обоснованность научных положений и выводов. Диссертация написана грамотным доходчивым языком, аккуратно оформлена. В ней последовательно и с сохранением логики изложения описаны полученные результаты.

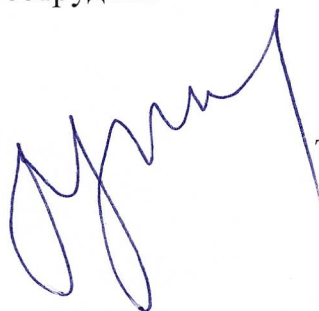
Заключение

Диссертационная работа Джимака Степана Сергеевича «Закономерности динамики состояний группы гетерогенных конденсированных веществ при модификации изотопного состава среды и внешнем механическом воздействии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Достоверность результатов работы не вызывает сомнений, сами результаты опубликованы и апробированы. Все основные выносимые на защиту научные положения и выводы обоснованы.

Диссертационная работа «Закономерности динамики состояний группы гетерогенных конденсированных веществ при модификации изотопного состава среды и внешнем механическом воздействии» Джимака Степана Сергеевича соответствует всем критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с актуальными изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора физико-математических наук, в том числе пункту 9, а ее автор, Джимак Степан Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора

физико-математических наук по специальности 1.3.8 Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент –
доктор физико-математических наук
по специальности 03.00.02 – «биофизика»
профессор, главный научный сотрудник
лаборатории ДНК-белковых
взаимодействий Института
молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта РАН



Туманян Владимир Гайевич

«25» октября 2022 г.

Подпись Туманяна В.Г. заверяю:

Ученый секретарь ИМБ РАН, к.вет.н. Бочаров А.А.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32, тел.: +7 (499) 135-23-11, www.eimb.ru