

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию Лясота Оксаны Михайловны
«Исследование водородных связей в двухцепочечных макромолекулах
при воздействии внешнего крутящего момента и модификации изотопного
состава среды», представленной на соискание
учёной степени кандидата физико-математических наук
по специальности 1.3.8 – физика конденсированного состояния

Актуальность и практическая значимость исследования

Диссертация Лясота О.М. посвящена механико-математическому моделированию ДНК, что ставит её на стык нескольких областей научного знания – физики, биологии, медицины. Актуальность и практическая значимость исследования непосредственно следуют из этого факта: спускаясь на уровень механических процессов, автор получает свойства, которые могут быть непосредственно использованы в высокотехнологичной персонифицированной медицине. Следует добавить, что, помимо практической ценности, работа имеет и фундаментальную – как способ описания биологических процессов на физическом уровне.

Научная новизна

В диссертации рассматривается важный биологический процесс – формирование вторичной структуры макромолекул ДНК за счёт образования водородных связей и её устойчивость к механическим воздействиям. На основе известной механической модели этого процесса строится новая, усовершенствованная, и проводится численное и статистическое моделирование динамики макромолекул. Модифицированная модель и полученные на её основе результаты составляют новизну исследования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выносимых на защиту научных положений диссертационной работы обусловлена использованием известных методов и моделей, внутренней непротиворечивостью исследования и соответствия его результатов известным экспериментальным данным. Математические и численные методы, применённые автором (уравнения механических колебаний, метод Рунге-Кутты, χ^2 -критерий и др.), хорошо известны и широко апробированы, в то время как применимость физической модели (основанной на ньютоновской механике) проверяется по данным, представленным в открытой печати. Выводы исследования опубликованы в открытой печати, в

том числе в высокорейтинговых отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, а также представлены на профильных научных мероприятиях.

Личный вклад автора

Автору принадлежит разработка усовершенствованной модели механики макромолекул, а также обработка и интерпретация результатов моделирования. Постановка задач исследования выполнена совместно с научным руководителем, разработка программы для ЭВМ – с научным руководителем и соавторами, при этом вклад автора диссертации отмечен как определяющий.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 148 страницах и состоит из введения, четырёх разделов, перечня основных результатов и списка цитируемой литературы из 238 источников. В конце каждой главы дублируются основные результаты, изложенные в ней.

Во введении обосновывается актуальность, значимость и новизна темы диссертационной работы, формулируются цель и задачи исследования, приводятся положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору публикаций по исследуемой проблеме. Описана практическая важность изучения устойчивости водородных связей в молекулах ДНК, приведены существующие исследования роли нуклеотидной структуры и изотопного состава.

Вторая глава представляет используемые автором математические модели. Приводится методика модификации существующей модели колебаний макромолекулы и краткое описание метода численного решения получаемых уравнений. Даются некоторые результаты расчётов, которые сравниваются с имеющимися в литературе данными.

Третья глава описывает численные эксперименты, непосредственно направленные на решение поставленных в исследовании задач. Вводятся основные понятия (локализация напряжений, локализация разрывов, дополнительные разрывы и т.п.) и приводится реакция макромолекул с различной нуклеотидной структурой на механические воздействия. Для сокращения времени исследования рассматривается конкретный фрагмент ДНК, играющий важную роль в течении некоторых тяжёлых заболеваний.

Получаемые закономерности верифицируются на известных медицинских данных.

В четвёртой главе автор использует статистические методы для систематизации результатов расчётов. На основе статистических данных делается качественный вывод о накоплении молекулой потенциальной энергии, которая впоследствии может разрушить её структуру. Указываются конкретные параметры воздействия, приводящие к разрывам, наиболее вероятные места их возникновения и способы минимизации такого воздействия.

Публикация результатов исследования

Диссертация опирается на 15 работ автора, 9 из которых опубликованы в изданиях, входящих в Единый государственный перечень научных изданий («Белый список»), индексируемых международными библиографическими базами Scopus и Web of Science и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования также прошли апробацию на шести международных и всероссийских конференциях; в ходе исследований зарегистрирована одна программа для ЭВМ.

Замечания по диссертационной работе

Оппонент отмечает, что качество диссертационного исследования превосходит качество оформления печатной работы. Автору следовало бы раскрыть следующие нюансы выполненного исследования в тексте диссертации, не заставляя её читателей обращаться к исходным трудам.

1. В рамках численного моделирования автор сводит механику системы к решению задачи Коши и заявляет использование метода Рунге-Кутты четвёртого порядка аппроксимации. В работе отмечаются ограничения на шаг по времени, однако совершенно отсутствует информация о пространственной дискретизации уравнений и численной устойчивости выбранного метода (судя по тексту, явного). Кроме того, на многих графиках, приведённых в диссертации, указывается характерное время, равное 1,0 нс, но его физический смысл явно не описан. Такая информация, хоть и не влияет непосредственно на получаемые результаты, позволила бы дать более полную оценку достоверности расчётов.

2. На стр. 36-37 указано, что «вероятность разрыва водородных связей между азотистыми основаниями в случае внедрения даже одного

атома дейтерия в молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты превышает вероятность аналогичного разрыва в той же молекуле, содержащей только атомы протия», поскольку отношение соответствующих вероятностей строго больше единицы. Но является ли указанное превышение значимым? Например, во втором столбце табл. 2 указаны вероятности, превышающие 1 только в пятом знаке после запятой – это превышение или численная погрешность?

3. На стр. 40 делается предположение, что «что разрыв в парах оснований возникает, если потенциальная энергия связи в этих парах превышает некоторое критическое значение $E_{кр}$, если же потенциальная энергия в паре с разорванной связью становится меньше $E_{кр}$, то связь восстанавливается». Это предположение не учитывает возможного гистерезиса, и автором не цитируются явно работы, показывающие отсутствие такового.

4. На стр. 77 выбор места замены протия на дейтерий обосновывается неустойчивостью полиглутаминового тракта при замене нуклеотида в данном месте. Далее автор показывает, что наличие дейтерия стабилизирует тракт. Возникает вопрос: что будет, если замены нуклеотида и изотопа произойдут одновременно?

5. Имеется ряд замечаний к рисункам.

а. На графиках, подобных рис. 2, область разрывов при достаточно больших временах выглядит сплошной. Это действительно так, или же возможны ситуации, когда между двумя разрывами сохраняются отдельные водородные связи?

б. На рис. 4 и 16(б) указаны одинаковые параметры модели, при этом сами рисунки различаются. Чем обусловлено это различие?

в. На рис. 23 расположение разрыва отмечено тем же символом k , что и длина нуклеотидного тракта. Если здесь нет опечатки, какой параметр показывает, что разрыв оказывается в центре или на краю тракта?

г. На рис. 28 график 5 описан как «среднее значение графиков 2,3 и 4», но в экземпляре диссертации оппонента его конец расположен ниже остальных графиков. Нет ли в графике ошибки? Аналогично, в тексте заявлено наличие на рис. 29 чёрной линии, но оппонент её не видит.

Кроме того, есть некоторые нарекания к структуре (в частности, раздел 4.1 представляются оппоненту ближе по содержанию к 3.4, нежели к 4.2 и последующим) и оформлению работы (имеются неудачные формулировки и опечатки). Указанные замечания, однако, не ставят под сомнение выносимые

на защиту положения и не умаляют научной ценности выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Лясота О.М. «Исследование водородных связей в двухцепочечных макромолекулах при воздействии внешнего крутящего момента и модификации изотопного состава среды» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. Достоверность результатов работы убедительно показана, сами результаты опубликованы и апробированы. Выносимые на защиту научные положения и выводы обоснованы. Работа соответствует критериям «Положения о присуждении учёных степеней» (пп. 9-14), утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. Считаю, что её автор, Лясота Оксана Михайловна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8 – физика конденсированного состояния.

Даю согласие на обработку персональных данных.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории электро- и гидродинамики
микро- и наномасштабов
Краснодарского филиала ФГОБУ ВО
«Финансовый университет при
Правительстве Российской Федерации»,
кандидат физико-математических наук

В.С. Шелистов

05 июня 2026 г.

Краснодарский филиал федерального государственного образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации», 350051, Краснодарский край, г. Краснодар, Шоссе Нефтяников, д. 32.
тел.: +7 (861) 215-63-60, e-mail: krasnodar@fa.ru

Подлинность подписи *Шелистов*
ЗАВЕРЯЮ
Специалист по персоналу *Пичугова*
Н.А. Пичугова

