

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Доронина Б.М.

на диссертационную работу Сайк Ольги Владимировны

«Выявление ассоциативных связей между заболеваниями и генетической регуляцией метаболических процессов на основе автоматического анализа текстов и баз данных», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

В настоящее время одной из важнейших задач здравоохранения является разработка средств профилактики различных заболеваний человека, которая должна включать выявление факторов риска, оценку предрасположенности пациента к заболеванию, а также разработку средств ранней диагностики болезней. На данный момент для большинства заболеваний сформировано представление о многофакторном механизме их развития. Так, для все большего количества заболеваний появляются данные о важной роли нарушений метаболизма в их патогенезе. Выявление механизмов регуляции метаболических процессов, нарушение которых связано с развитием заболеваний, может облегчить поиск новых генетических факторов риска и диагностических маркеров заболеваний. Одним из способов описания механизмов развития заболеваний являются генные сети. Анализ генных сетей и выявление в них биологически значимых паттернов позволяет решать задачи, связанные с поиском генов, перспективных для генотипирования, выявлять потенциальные мишени лекарств, предсказывать маркеры заболеваний и др. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Сайк О.В. не вызывает сомнений.

Целью диссертационной работы Сайк О.В. было выявление связи генетической регуляции метаболических процессов с более чем 16 тысячами заболеваниями человека на основе анализа генных сетей, построенных с помощью методов автоматического анализа текстов и баз данных. Применение современных методов и подходов биоинформатики дало возможность провести широкомасштабный анализ молекулярно-генетических особенностей ряда социально-значимых заболеваний. Использование статистических методов, а также тщательный анализ данных обеспечивают достоверность полученных результатов.

В работе Сайк О.В. впервые предложено использовать фреймовые модели для описания особых паттернов в генных сетях, которые включают метаболиты, ферменты, транскрипционные факторы и микроРНК, ассоциированные с заболеваниями. Было показано, что анализ фреймовых моделей, описывающих генетическую регуляцию метаболических процессов, ассоциированных с заболеваниями, позволяет проводить приоритизацию потенциальных биомаркеров заболеваний и кандидатов для генотипирования. Автором впервые был предложен профиль летучих метаболитов (оксид азота, ацетальдегид, метанол и ацетон) в качестве потенциальных биомаркеров для неинвазивной диагностики ревматоидного артрита. Показано, что гены *IL10*, *TLR4* и *CAT* являются наиболее приоритетными кандидатами для генотипирования при коморбидных состояниях астмы/гипертонии.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 185 страницах, содержит 47 рисунков и 14 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, изложенного на 52 страницах, описания материалов и методов, 4 глав результатов работы, заключения, выводов и списка литературы, включающего 435 источников.

Глава 1 содержит литературный обзор по теме диссертации. В данной главе автором рассмотрены варианты представления заболеваний в виде

нарушений молекулярно-генетических сетей. Приведено описание участников генных сетей метаболизма и его генетической регуляции, обсуждаемых в диссертации. Рассматриваются известные летучие метаболиты-биомаркеры заболеваний. Дается описание фреймовых моделей. Приводятся примеры использования свойства транзитивности в биологии. Значительная часть этой главы посвящена описанию методов автоматического извлечения информации из научных текстов.

В главе 2 изложены использованные в работе материалы и методы. В этом разделе диссертации описаны следующие вопросы: разработка базы данных Promedia, анализ транзитивных ассоциаций заболеваний с другими объектами во фреймовых моделях, выявление участников фреймовых моделей, потенциально вовлеченных в патогенез ряда социально-значимых заболеваний, поиск летучих метаболитов – потенциальных биомаркеров ревматоидного артрита, выявление генов-кандидатов для генотипирования, потенциально вовлеченных в развитие коморбидного состояния астмы и гипертонии.

Глава 3 посвящена описанию созданной в ходе диссертационной работы базы данных Promedia, содержащей фреймовые модели, представляющие собой паттерны в ассоциативных генных сетях, участники которых (гены, белки, микроРНК и метаболиты) имеют связи с заболеваниями. В данной главе предложено 20 основных типов фреймовых моделей, включающих регуляцию транскрипционными факторами и микроРНК, которые используются в главе 5 при анализе конкретных заболеваний.

В главе 4 показана статистическая значимость выполнения во фреймовых моделях транзитивных ассоциаций между заболеваниями и участниками фреймовых моделей (транскрипционными факторами, микроРНК, ферментами и метаболитами). Предлагается использовать

транзитивные ассоциации для поиска потенциальных биомаркеров заболеваний.

В главе 5 приводятся примеры анализа фреймовых моделей для следующих заболеваний: первичной открыто-угольной глаукомы, лимфедемы, преэклампсии, гипертонии, астмы, болезни Паркинсона и гепатита С. Для рассмотренных заболеваний на основе анализа фреймовых моделей с использованием свойства транзитивности автором были предложены гены, белки и метаболиты в качестве потенциальных маркеров заболеваний. Например, в диссертационной работе ген *HIF1a* предложен автором в качестве кандидата для поиска ассоциаций с гипертонией. Интересно отметить, что для этого гена *HIF1a* носительство аллеля T полиморфного локуса C1772T статистически значимо увеличивает риск развития ишемического инсульта. Учитывая тесную связь между этими двумя заболеваниями, встает вопрос о возможном участии *HIF1a* в общих молекулярно-генетических механизмах гипертонии и ишемического инсульта.

В главе 6 описано применение анализа фреймовых моделей для поиска летучих метаболитов, потенциальных биомаркеров ревматоидного артрита, и генов, потенциальных кандидатов для генотипирования, ассоциированных с коморбидным состоянием астмы и гипертонии. Автором предложены 17 метаболитов, включая ацетон, являющихся потенциальными летучими маркерами ревматоидного артрита. Для ацетона показано, что предсказание хорошо согласуется с экспериментальными данными по изменению уровня ацетона в выдыхаемом воздухе пациентов с ревматоидным артритом. Предсказание генов кандидатов для генотипирования при коморбидном состоянии астмы и гипертонии проводилось с использованием комплексного подхода, включающего 10 критериев, в том числе стандартные методы приоритизации и анализ ассоциативных генных сетей и фреймовых моделей.

Замечания к работе.

1. Диссертация имеет обширный и интересный литературный обзор, который включает раздел, описывающий известные маркеры ряда заболеваний. Однако, среди этих заболеваний упоминаются не все заболевания, которые автор обсуждает в главе 5 «Анализ ассоциативных фреймовых моделей на примере конкретных социально-значимых заболеваний».
2. Автор не всегда четко разделяет понятия «заболевание» и «группа заболеваний». Так, например, на рисунке 4.2. указано, что с транскрипционным фактором PPARA ассоциировано 133 заболевания и приведен список, который включает, в том числе «Лекарственные поражения печени» и «Новообразования печени». Однако, это целые группы заболеваний.
3. В работе не обсуждается возможность использования предложенных биомаркеров заболеваний для разработки лабораторных тестов, в которых оценивалась бы концентрация белков или метаболитов в крови или других биологических жидкостях пациентов.
4. В тексте диссертации присутствует некоторое количество опечаток и орфографических ошибок. Подписи к рисункам выполнены тем же шрифтом, что и основной текст, и в связи с этим не всегда удобны для чтения. В литературном обзоре рисунки 1.2, 1.4, 1.5, 1.8 и 1.10 имеют элементы, обозначенные очень мелким шрифтом, что делает их восприятие затруднительным.

Указанные замечания не влияют на основные результаты диссертации и не снижают высокой оценки работы Сайк О.В. в целом. Диссертационная работа выполнена на должном научном и методическом уровне, с применением современных подходов биоинформатики. В ходе исследования были получены новые интересные и значимые научные результаты. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, хорошо обоснованы. Автореферат отражает все разделы диссертационной работы. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 5 статьях

международных рецензируемых журналов и в 3 статьях профильных российских журналов, входящих в список ВАК, а также апробированы на множестве российских и международных научных конференций.

Заключение: диссертационная работа Сайк О.В. является законченным научно-квалификационным исследованием и полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842, а ее автор Сайк О.В. несомненно заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии
ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного
медицинского университета» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

18 сентября 2018 г.

Доронин Борис Матвеевич



Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Телефон: +7 (383) 222-32-04

E-mail: b_doronin@mail.ru