

Отзыв официального оппонента

на диссертацию 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

Диссертационная работа Сайк О. В. посвящена актуальной проблеме поиска связи социально значимых заболеваний с генетической регуляцией метаболических процессов с помощью методов биоинформатического анализа текстов научных публикаций и баз данных. Методы, использованные в работе Сайк О. В., имеют большое практическое значение для современной биомедицинской науки, поскольку позволяют проводить поиск новых потенциальных биомаркеров заболеваний и перспективных кандидатов для генотипирования. Главным достижением работы Сайк О. В. является создание собственной базы данных Promedia, содержащей фреймворк модели, описывающие связь того или иного заболевания с регуляцией метаболических процессов, осуществляющейся на различном уровне – на уровне взаимодействий транскрипционных факторов, белков-регуляторов и транспортеров, микроРНК, ферментов и метаболитов. Разработанная база данных позволяет всесторонне проанализировать весь пул внутриклеточных молекул-участников, связанных с развитием того или иного заболевания, и выявить молекулы, играющие ключевую роль в патологическом процессе. В дальнейшем найденные молекулы могут служить как новыми биомаркерами заболеваний, так и мишенями для разработки новых эффективных лекарственных средств. В результате проведенной работы были выявлены молекулярно-генетические механизмы патогенеза таких социально значимых заболеваний, как первичная открыто-угольная глаукома, лимфедема, преэклампсия, гипертония, астма, болезнь Паркинсона, гепатит С. Были предсказаны потенциальные летучие биомаркеры ревматоидного артрита, часть из которых была подтверждена другими исследователями в работах с пациентами. Кроме того, разработанный в диссертации биоинформатический подход позволил выявить гены-кандидаты для генотипирования при коморбидных состояниях астмы/гипертонии (*IL10*, *TLR4* и *CAT*). Исследование проведено с использованием методов современной биоинформатики и математической биологии.

Диссертация построена не совсем по традиционному плану, поскольку в ней нет общего раздела «Результаты и обсуждения», полученные результаты описаны в четырех отдельных главах. После подробного содержания, списка сокращений и введения, занимающих вместе 14 страниц, представлен подробный, около 50 страниц, и хорошо написанный обзор литературы, раскрывающий основы биоинформатических методов, использованных в работе, принципы построения молекулярно-генетических сетей при патологических процессах, а также применение данных методов для поиска маркеров различных заболеваний. В последней части дан краткий обзор баз данных, являющихся основными источниками информации об ассоциации заболеваний с генетической регуляцией метаболических процессов, и описаны основные компьютерные системы, используемые для извлечения из баз данных информации и ее анализа, в том числе собственная разработка ИЦиГ СО РАН ANDSystem. После обзора литературы

представлен раздел «Материалы и методы», написанный довольно подробно и качественно. Описание результатов исследования не вынесено в отдельный раздел, а разбито на четыре главы, описывающие отдельно (1) базу данных Promedia, (2) анализ потенциальных транзитивных ассоциаций заболеваний с другими объектами во фреймовых моделях, (3) анализ ассоциативных фреймовых моделей на примере ряда социально-значимых заболеваний и (4) применение фреймовых моделей для планирования экспериментов по профилированию метаболитов и генотипированию. Одной из сильных сторон оформления диссертационной работы Сайк О.В. следует отметить наличие заключения к каждой главе диссертации (кроме Материалов и методов), представляющее собой тезисное описание главы, что значительно улучшает эффективность анализа текста диссертационной работы читателем. Выводы соответствуют полученным данным, которые полностью решают поставленные задачи. Работа щедро проиллюстрирована рисунками и таблицами, снабжена огромным списком литературы, включающим более 400 источников. Статьи по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых отечественных и международных журналах, полностью отражают содержание работы.

В ходе рецензирования диссертационной работы Сайк О. В. возникли следующие замечания и вопросы:

1) Некорректно использован термин «рак», поскольку рак – это опухоль эпителиального происхождения, которая не имеет никакого отношения, например, к лимфоме, упоминаемой в тексте диссертационной работы. Следует поменять термин «рак» на более общий термин «опухоль».

2) В тексте диссертации используется различное написание греческих букв – собственно сами греческие буквы (ФНО- α) или их русская и английская транслитерации (NF-карраВ, ИФН-гамма). Следует привести написание букв греческого алфавита в единообразном стиле.

3) В печатном варианте диссертационной работы представленные рисунки исполнены в черно-белом формате, что значительно затрудняет их анализ, особенно с сетями заболеваний в литературном обзоре (стр. 17, 19, 20, 22, 24) и генетической сетью в результатах работы (стр. 125).

4) В пункте 3.2.1. «Статистика связей объектов из базы данных Promedia с заболеваниями» сделан очень важный вывод о том, что опухолевые заболевания имеют ассоциации с наибольшим количеством ферментов, транскрипционных факторов, метаболитов и микроРНК (стр. 87). Однако, в главе 5 «Анализ ассоциативных фреймовых моделей на примере конкретных социально-значимых заболеваний» опухолевые заболевания вообще не рассматриваются. Почему? Поиск новых потенциальных маркеров опухолевых заболеваний и новых терапевтических мишеней в опухолевой клетке являются актуальнейшей задачей современной онкологии. И подход, предложенный автором, может значительно помочь в их поиске.

Указанные замечания носят рекомендательный характер и несколько не умаляют актуальность, новизну, практическую значимость полученных результатов. Можно

заклучить, что диссертация Сайк Ольги Владимировны полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 №335; 02.08.2016 №748; 29.05.2017 № 650, а ее автор несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

27 сентября 2018 г.

Олег Владимирович Марков
кандидат биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия
Научный сотрудник Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот
ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 8, ИХБФМ СО РАН
+7 383 363-51-61, markov_oleg@list.ru

Личную подпись О.В. Маркова
УДОСТОВЕРЯЮ



Пестряков Павел Ефимович
Ученый секретарь
ИХБФМ СО РАН,
кандидат химических наук