

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 17 октября 2018 г. протокол №26

О присуждении Сайк Ольге Владимировне
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Сайк О. В. «Выявление ассоциативных связей между заболеваниями и генетической регуляцией метаболических процессов на основе автоматического анализа текстов и баз данных» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 06.06.2018 г, протокол № 16, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Сайк Ольга Владимировна, 1988 года рождения. В 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск.

С 04.10.2010 г. по 03.10.2013г. обучалась в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории компьютерной протеомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории компьютерной протеомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Иванисенко Владимир Александрович** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией компьютерной протеомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Доронин Борис Матвеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск.
2. **Марков Олег Владимирович** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва. В своём положительном заключении, подписанном научным сотрудником лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ФГБУН Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, к.ф.-м.н.

Урошлевым Л.А. и утверждённом, д.б.н. директором ФГБУН Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН Кудрявцевым А.М., указало, что «Диссертация Сайк Ольги Владимировны «Выявление ассоциативных связей между заболеваниями и генетической регуляцией метаболических процессов на основе автоматического анализа текстов и баз данных» выполнена на высоком научном уровне, носит фундаментальный характер и имеет широкий спектр применения как в теоретических, так и в практических исследованиях, связанных с генетическими заболеваниями человека. Актуальность темы, новизна результатов, теоретическая и практическая значимость результатов работы полностью соответствуют критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, предъявляемого к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Считаем, что автор диссертации – Сайк Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. Отзыв ведущей организации рассмотрен и одобрен на заседании научного семинара лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ФГБУН Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, 24 сентября 2018 г., протокол №7.»

Соискатель имеет всего 36 публикации, из них 19 - по теме диссертации, общим объёмом 105 страниц, в том числе 8 статей, опубликованных в научных рецензируемых изданиях, (Scopus, WoS), и 11 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofestaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks //

- BMC medical genomics. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 15. Impact factor: 3.766. Индексируется в базах данных Web of Science, Scopus.
2. Saik O. V., Ivanisenko T. V., Demenkov P. S., Ivanisenko V. A. Interactome of the hepatitis C virus: Literature mining with ANDSystem // Virus research. – 2015. – Т. 218. – С. 40-48. Impact factor: 2.67. Индексируется в базах данных Web of Science, Scopus.
 3. Сайк О.В., Мошкин М.П., Балдин М.Н., Грузнов В.М., Козлов В.А., Самороков С.Н., Деменков П.С., Иванисенко В.А., Колчанов Н.А. PROMEDIA–база данных химических соединений, потенциальных биомаркеров заболеваний, имеющих значение для неинвазивной диагностики // Математическая биология и биоинформатика. – 2011. – Т. 6. – №. 2. – С. 250-263. Индексируется в базах данных Scopus, РИНЦ.

На диссертацию и автореферат поступило 9 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Пастушкова Л.Х. – д.б.н, ведущий научный сотрудник лаборатории «Протеомика» ФГБУН ГНЦ РФ Института Медико-Биологических Проблем РАН (г. Москва).
2. Рогачев А.Д. – к.х.н, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН НИОХ СО РАН (г. Новосибирск). «скрининг нелетучих метаболитов в крови, плазме или моче мог бы оказаться существенно более информативным для изучения метаболических путей и поиска биомаркеров. Использование в качестве биомаркера единственного вещества может не оказаться селективным критерием диагностики».
3. Антонец Д.В. – к.б.н., старший научный сотрудник теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п.Кольцово, Новосибирская область). «для выявления статистической значимости гипотез транзитивности во фреймовых моделях логичнее было бы провести анализ перепредставленности заболеваний во фреймовых моделях».

4. Марков А.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ФГБУН института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).
5. Нимаев В.В. – д.м.н., заведующий лабораторией оперативной лимфологии и лимфодетоксикации НИИКЭЛ, филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).
6. Пальянов А.Ю. – к.ф.-м.н., директор ФГБУН Института систем информатики им. А.П. Ершова СО РАН (г. Новосибирск).
7. Брагина Е.Ю. – к.б.н., с.н.с. лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томский НИМЦ (г. Томск).
8. Бушуева О.Ю. – к.м.н., доцент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, заведующая лабораторией геномных исследований НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Курск).
9. Штокало Д.Н. – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник ФГБУН Института систем информатики им. А.П. Ершова СО РАН (г. Новосибирск). «при описании алгоритма построения псевдослучайных фреймовых моделей следует делать поправку, применяя не случайный выбор болезней из списка, где все болезни встречаются ровно один раз, а формировать псевдослучайные списки болезней путём случайного перемешивания болезней между изначальными моделями».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области математической биологии и биоинформатики, биохимии, молекулярной биологии и медицины, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институт в нашей стране по медицинской генетике, математической биологии и биоинформатике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны технологии, позволяющие выявлять

особенности генетической регуляции метаболических процессов, устанавливать их связь с конкретными заболеваниями и предсказывать новые потенциальные биомаркеры для диагностики этих заболеваний.

Предложены новые перспективные биомаркеры для диагностики таких социально-значимых заболеваний, как ревматоидный артрит, астма и гипертония.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые методом автоматического анализа большого числа научных текстов и баз данных **изучены** ассоциативные связи между генетической регуляцией метаболических процессов и заболеваниями, для описания которых впервые предложено использовать фреймовые модели, позволяющие осуществлять приоритизацию потенциальных биологических и генетических маркеров заболеваний. С их помощью **доказано**, что гены *IL10*, *TLR4* и *CAT* имеют наибольший приоритет в качестве генов-кандидатов для контроля коморбидных состояний астмы/гипертонии и что наиболее перспективными биомаркерами для неинвазивной диагностики ревматоидного артрита являются оксид азота, ацетальдегид, метанол и ацетон.

Выявлены новые маркеры, ассоциированные с такими заболеваниями как первичная открыто-угольная глаукома, лимфедема, преэклампсия, гипертония, астма, болезнь Паркинсона и гепатит С. **Показано**, что микроРНК-125а, -320 и -451 являются наиболее перспективными для дальнейшего изучения их связи с астмой, болезнью Паркинсона и лимфедемой, соответственно. Для гипертонии таковыми являются транскрипционные факторы (ТФ) FOS, HIF1A и CREB3L1, для преэклампсии – ТФ IRF3, для гепатита С – фермент фосфолипаза А2, а для первичной открыто-угольной глаукомы – метаболит линолевая кислота.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана новая методика описания

генетической регуляции метаболических процессов, ассоциированных с заболеваниями, с помощью фреймовых моделей, представляющих собой регуляторные паттерны в ассоциативных генных сетях, которые включают микроРНК, ферменты, ТФ, белки-регуляторы активности/стабильности, белки-транспортеры, метаболиты и заболевания.

Создана база данных фреймовых моделей Promedia, которая находится в открытом доступе (<http://www-bionet.sscs.ru/promedia/>) и может быть использована для изучения молекулярно-генетических особенностей регуляции более чем 4-х тысяч метаболических процессов и патогенеза более чем 16-ти тысяч заболеваний.

Доказано, что для отдельно взятых участников фреймовых моделей выполняется свойство транзитивности ассоциаций с заболеваниями, что позволяет выдвигать гипотезы и планировать эксперименты по генотипированию и метаболическому профилированию заболеваний.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты представляют интерес для научно-исследовательских организаций биологического профиля, изучающих вопросы молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, а также для организаций, занимающихся вопросами медицинской генетики. Результаты диссертационной работы используются в образовательном процессе в рамках учебного курса «Организация и функционирование молекулярно-генетических систем IV: генные сети», преподаваемого для бакалавров 4-го курса факультета естественных наук Новосибирского государственного университета.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы стандартные методы статистического анализа информации из баз данных, программные средства для создания и наполнения баз данных, разработки пользовательского интерфейса, методы приоритизации генов (Endeavour и TopGene), а также биоинформационные методы и подходы,

разработанные в ИЦиГ СО РАН, включая автоматический анализ больших объемов текстовой информации, построение и анализ ассоциативных генных сетей, которые позволили исследовать молекулярно-генетические механизмы развития более чем 16-ти тысяч заболеваний, а также предсказать ряд ТФ, микроРНК, белков, генов и метаболитов в качестве кандидатов, перспективных для дальнейшего исследования их связи с такими социально-значимыми заболеваниями как ревматоидный артрит, гипертония, астма, болезнь Паркинсона, гепатит С и другие.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в работе использованы современные теоретические методы, позволяющие адекватно решать поставленные задачи. В работе использовано более 10 различных биологических баз данных, в которых представлено достаточно материала для корректной статистической обработки. Достоверность транзитивности ассоциаций заболеваний с участниками фреймовых моделей (ТФ, микроРНК, белками и метаболитами) подтверждена статистическим анализом информации из базы данных Promedia. Ассоциативные связи ключевых генов с заболеваниями подтверждаются ссылками на литературные источники. Результаты предсказания возможности использования ацетона, как неинвазивного маркера ревматоидного артрита, подтверждены независимыми экспериментальными данными по изучению концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе пациентов с ревматоидным артритом.

Личный вклад автора состоит в создании базы данных фреймовых моделей генетической регуляции метаболических процессов Promedia, анализе фреймовых моделей, предсказании потенциальных биомаркеров заболеваний и кандидатов для генотипирования, а также интерпретации полученных результатов и подготовке публикаций. Основные результаты получены автором самостоятельно.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 8. «Математические модели, численные методы и программные средства

применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний», п. 10. «Интеллектуальные системы анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе специализированных баз и банков данных и знаний (в т.ч. полнотекстовых)» и п. 12. «Решение задач медицинской диагностики, прогнозирования исходов заболеваний, оценки эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математического аппарата и вычислительных алгоритмов» паспорта специальностей 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Сайк О.В. представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу и соответствует критериям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 28.08.2017) "О порядке присуждения ученых степеней".

На заседании 17 октября 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Сайк Ольге Владимировне учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова
17.10.2018 г.