

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу

**Дамарова Игоря Сергеевича**

**«Полногеномное выявление регуляторных SNPs человека на основе  
получения и анализа комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности  
1.5.7. - генетика**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Значительное усовершенствование методов полногеномных исследований, произошедших за последнее десятилетие, позволяет обнаруживать вариации генома, связанные с формированием признаков, и выявлять молекулярные механизмы, за счет которых эти вариации приводят к фенотипическим различиям, включая предрасположенность к заболеваниям и индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам.

Применение методов транскриптомного и эпигеномного анализа открыло уникальную возможность количественного определения разницы в представленности двух аллелей (дисбаланс аллелей) каждого гетерозиготного SNP диплоидного организма в соответствующих данных. Важным преимуществом такого подхода к выявлению потенциальных rSNPs состоит в том, что аллель-специфические события регистрируются для каждого индивидуума отдельно, то есть на одном генетическом фоне и в идентичных условиях окружающей среды, что позволяет получать достоверные данные при исследовании малых выборок, вплоть до одного человека. Важным является то, что работ же по выявлению rSNPs с помощью данного подхода на клиническом материале пока еще очень мало, а для русских индивидуумов подобных исследований к настоящему времени не проводилось.

В связи во всем вышеизложенным, диссертационная работа Дамарова И.С., посвященная детекции rSNPs в масштабе генома на основании поиска аллель-специфических событий в данных ChIP-seq и RNA-seq, полученных на мононуклеарах периферической крови здоровых доноров, и применению сформированной панели rSNPs для выявления вариаций, вовлеченных в механизмы развития сахарного диабета второго типа и ответа на противодиабетический препарат метформин, является актуальной и значимой.

### **Научная новизна**



В работе Дамарова И.С. впервые были параллельно получены экспериментальные данные по аллель-специфическому связыванию (ChIP-seq с антителами к гистоновым модификациям H3K4me3 и H3K27ac) и аллель-специфической экспрессии (RNA-seq) на клиническом материале – мононуклеарах крови российских индивидуумов. С помощью биоинформатического алгоритма, выявляющего аллель-специфические события, в полученных данных был выполнен поиск rSNPs, по результатам которого составлена панель из 14796 rSNPs, расположенных в промоторных районах 5132 генов. С использованием независимых транскриптомных данных найдены новые rSNPs, потенциально связанные с развитием диабетической ретинопатии и ответом на антидиабетический препарат метформин.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Результаты данной работы расширяют представления об однонуклеотидных заменах, локализованных в регуляторных районах генома человека. Применен подход, основанный на анализе аллель-специфических событий в экспериментальных данных ChIP-seq и RNA-seq, и успешно использован для полногеномного поиска rSNPs и интерпретации различных омиксных данных. Полученная с помощью этого подхода панель rSNPs открывает регуляторное значение большой группы SNPs, идентифицированных в исследованиях GWAS. Сформированная панель rSNPs для анализа независимых транскриптомных данных может быть использована для выявления вариантов, потенциально связанных с развитием сахарного диабета второго типа и ответом на метформин. Полученные в работе данные могут быть использованы для формирования новых и дополнения имеющихся диагностических панелей.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Дамарова И.С. построена по традиционной схеме и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов исследований, Resultados, Обсуждения, Заключение, Выводов и Списка литературы. Работа изложена на 139 страницах, содержит 18 рисунков и 4 таблицы. Список цитируемой литературы включает 362 литературных источника.

Во введении автор представляет общую характеристику работы, которая содержит аргументацию актуальности и степень разработанности, формулирует цели и задачи своей работы, оценивает научную новизну и потенциальную практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту.



Глава 1, содержащая обзор литературы, посвящена анализу функционально значимых rSNPs и их вкладу в развитие патологий у человека, широкомасштабному поиску аллель-специфических событий в транскриптомных и эпигеномных данных. Автором рассмотрены патогенетические механизмы развития сахарного диабета второго типа и функциональная интерпретация потенциально регуляторных SNPs, ассоциированных с данным заболеванием, а также фармакокинетика и фармакодинамика метформина и генетические варианты, связанные с индивидуальным ответом на данный препарат.

Глава 2, содержащая описание материалов и методов исследования, подробно описывает научно-методологические подходы, примененные автором для решения поставленных задач и достижения цели исследования. Все методики, использованные в исследовании, детально прописаны и пояснены, что предоставляет возможность воспроизведения экспериментов по приведенным протоколам.

Глава 3 «Результаты» описывает алгоритм поиска rSNPs, связанных с аллель-специфическими событиями в данных ChIP-seq и RNA-seq в моноклеарных клетках периферической крови 9-ти здоровых доноров и на основе этих данных формирование панели из 14796 rSNPs, расположенных в промоторных районах 5132 генов. Описаны результаты характеристики полученной панели rSNPs с использованием данных GWAS, GTEX и ANANASTRA. Автором проведен анализ модулей, идентификация хаб генов и путей в ассоциативных генных сетях дифференциально экспрессируемых генов, связанных с сахарным диабетом второго типа и проведен поиск rSNPs, потенциально связанных с индивидуальным ответом на противодиабетический препарат метформин.

Достоверность полученных результатов подтверждается статистической обработкой данных с использованием корректно подобранных критериев и тестов. Выводы основываются на фактически полученном автором материале и отражают суть проведенного экспериментального исследования. Автор выносит на защиту два научных положения, логично вытекающих из анализа результатов исследования. Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Материал, представленный в диссертации, получен и проанализирован автором исследования лично либо при его непосредственном участии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность**



Достоверность полученных результатов обеспечена использованием широкого спектра современных биохимических и молекулярно-биологических методов исследований, детальным анализом полученных данных и корректными способами статистической обработки.

Результаты работы представлены в 4 публикациях в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, доложены и обсуждены на 1 российской научной конференции. Публикации в рецензируемых журналах свидетельствуют о значимости полученных результатов и их признании научным сообществом.

### **Замечания**

В работе можно отметить небольшое количество замечаний. Так, например, нет общего названия для Обзора литературы. Присутствует некоторое количество сленговых терминов (фалькон), неудачных выражений и опечаток.

Не приведено название клиники, в которой проводили забор клинического материала: «Забор крови проводили в одной из медицинских клиник г. Новосибирска...» Какой? Название?

При прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. Как определяли качество мРНК и библиотек для RNAseq?
2. Может ли быть полезным детектирование rSNP, характерных для диабета 2 типа, с помощью RT-qPCR для выявления людей, у которых повышен риск заболевания диабетом 2 типа?
3. Можно ли, учитывая имеющиеся данные о rSNP определенных генов при диабете 2 типа, проводить их прицельный поиск у пациентов с данным заболеванием, то есть провести своего рода валидацию полученных вами данных? Может ли это в какой-то степени повлиять на корректировку лечения?

Сделанные замечания имеют дискуссионный характер, не снижают научной ценности полученных результатов и сделанных выводов и ни в коей мере не умаляют хорошего впечатления от работы.

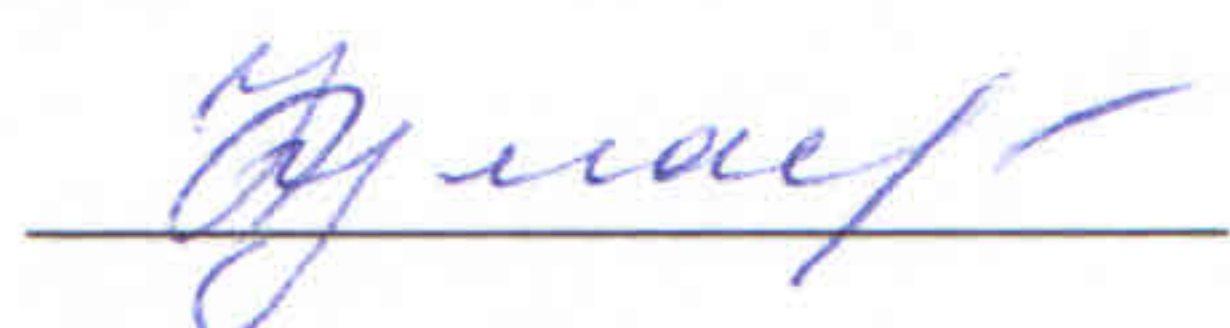
### **Заключение**

Диссертационная работа Дамарова Игоря Сергеевича «Полногеномное выявление регуляторных SNPs человека на основе получения и анализа комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической



значимости квалификационная работа соответствует требованиям п.9, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (во всех последующих редакциях Постановления Правительства РФ), а автор заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Официальный оппонент,  
Доктор биологических наук (специальность 03.01.04 – биохимия), ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).



Миронова Надежда Львовна

Дата «18» сентября 2025 г.

Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес учреждения: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Лаврентьева 8.

Адрес официального сайта: [www.niboch.nsc.ru](http://www.niboch.nsc.ru)

e-mail: [mironova@niboch.nsc.ru](mailto:mironova@niboch.nsc.ru),

телефон: +7(913)466-8424

Подпись д.б.н. Н.Л. Мироновой заверяю:



Е.Б. Логашенко

М.П.

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН,

Кандидат биологических наук