

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Иванова Романа Артемовича

«Филостратиграфический и филотранскриптомный анализ генов, связанных с развитием онкологических заболеваний»

Онкологические заболевания – это группа серьезных патологий, которые являются одной из основных причин смертности в России и в мире. Исследование и систематическое описание механизмов, вовлеченных в онкогенез, весьма востребованы, поскольку они закладывают основу для создания более точных методов диагностики и выявления новых мишеней для эффективной терапии. Использование для этих целей филостратиграфического и филотранскриптомного анализа открывает широчайшие перспективы для более глубокого понимания механизмов онкогенеза, позволяя рассматривать болезнь под альтернативным углом, с точки зрения сбой эволюционных механизмов многоклеточности. Таким образом, тема диссертационной работы Иванова Романа Артемовича, посвященной филостратиграфическому и филотранскриптомному анализу генов, связанных с развитием онкологических заболеваний, является актуальной.

Текст автореферата изложен грамотно. В содержательной части работа представлена двумя блоками. Первый посвящен разработке программных средств для филостратиграфического и филотранскриптомного анализа. В частности, в этом блоке представлен веб-сервис Orthoweb2, который позволяет пользователю анализировать списки генов, используя удобный и интуитивно понятный веб-интерфейс. В приложении также реализованы различные варианты визуализации результатов анализа. Помимо этого, автором создан конвейер sancEv, автоматизирующий филостратиграфический анализ дифференциально экспрессирующихся генов и филотранскриптомный анализ по данным из базы The Cancer Genome Atlas, что существенно облегчает проведение широкомасштабных исследований. Второй блок работы иллюстрирует использование разработанных программных средств для филостратиграфического и филотранскриптомного анализа генов в процессе развития опухолей девяти различных типов. В результате автором охарактеризованы биологические процессы, затрагиваемые развитием онкопатологии. В распределении по возрастам генов, дифференциально экспрессирующихся в опухолевых и здоровых клетках, автору удалось выявить два пика, соответствующих «древним» и более «молодым» генам. Этот результат согласуется с данными других исследовательских групп, которые автор описал во вводной части автореферата: согласно этим данным в опухолях активируются «древние» и подавляются «молодые» гены. Примечательно, что сходный филостратиграфический профиль оказался характерным как минимум для четырех исследуемых типов опухолей на всех стадиях развития заболевания, при этом частоты встречаемости относительно «молодых» генов оказались выше случайно ожидаемых (разница была статистически значимой). Анализ распределения филотранскриптомных индексов *в процессе развития заболевания* показал, что на фоне тенденции к снижению вклада «молодых» и повышению вклада «древних» генов в транскриптом по мере развития заболевания в некоторых типах опухолей происходит статистически значимое «омоложение» транскриптома на поздних стадиях болезни. На мой взгляд, это весьма интересный результат, который может внести вклад в переосмысление идеи

о превалировании «древних» генов над «молодыми» в процессе развития онкологических заболеваний. Но для этого потребуются дополнительные исследования, которые прольют свет на роль «поздней» активации молодых генов в онкогенезе. Автором также проведен филостратиграфический анализ сигнальных путей, ассоциированных с развитием онкозаболеваний, который выявил пути, однородные по эволюционному возрасту генов (в том числе представленные достаточно «молодыми» генами, PAI=6), так и эволюционно неоднородные пути. На основании полученных результатов автор высказывает предположение о важной роли «молодых» генов в адаптации опухолевых клеток.

Результаты работы опубликованы в трех статьях в журналах, рекомендованных ВАК, а также представлены на четырех международных конференциях. Имеется свидетельство о государственной регистрации программы Ортовеб для расчета филостратиграфических индексов.

К тексту автореферата есть несколько замечаний редакционного характера, а также ряд вопросов.

1. В качестве общего замечания к тексту автореферата можно отметить недостаточно строгий стиль изложения и излишне обобщенные формулировки. В частности, такие фразы как «сдвиг транскриптомов к сходным режимам экспрессии» (стр. 2), «многоклеточные регуляторные процессы» (стр. 3), «реальная функциональная активность в контексте эволюции и патологии» (стр. 3), «молекулярно-генетические аспекты опухолей» (стр. 6), «определять ... на основе сходства аминокислотных последовательностей и результатов алгоритма Смита-Ватермана» (стр. 9), «в систему ... интегрированы режимы анализа терминов генной онтологии» (стр. 10) и др. в контексте автореферата требуют уточнений.
2. На рис. 2 отсутствует расшифровка аббревиатур, использованных в подписи оси X (эти же аббревиатуры используются без расшифровки на рис. 4). В подписи к рис. 2 стоило пояснить, чему соответствуют столбцы тепловой карты (вероятно, стадиям заболевания), а также, что представляют собой значения в ячейках (вероятно, *среднее* изменение уровня экспрессии генов, ассоциированных с определенным термином генной онтологии).
3. В тексте автореферата отсутствуют ссылки на рисунки 3 и 4. Низкое качество печати рисунка 6 препятствует его корректной интерпретации.
4. Возникают трудности с сопоставлением результатов, представленных на рис. 3 и 4, так как в первом случае гены разбиты на 13 страт, во втором – на 15.
5. На стр. 13 указано, что «в опухолях кишечника ... зафиксирован обратный паттерн «песочных часов»». Я не нахожу подтверждения этому утверждению на рисунке 5. Более того, профиль распределения индекса TAI по стадиям развития опухоли кишечника отмечен на рисунке, как соответствующий профилю «песочных часов».
6. Вывод 5 определяет путь JAK-STAT как представленный эволюционно «молодыми» генами (PAI=6), тогда как в тексте автореферата указано, что путь JAK-STAT «включает гены разного эволюционного возраста» (стр. 15).
7. При описании результатов, касающихся «древних» и «более молодых» генов, автору стоило бы характеризовать возраст не только номером страты, но и сопоставлять их с конкретной эволюционной стадией (одноклеточные организмы, переход к

многоклеточности и т.п). Это облегчило бы восприятие материала и интерпретацию полученных результатов.

8. В автореферате не хватает обсуждения полученных автором результатов в свете ранее опубликованных работ в данной области исследований. В частности:
- а. Во вводной части автореферата автор приводит литературные данные, согласно которым в онкогенезе активируются «древние» и подавляются более «молодые» гены. В соответствии с этими данными в распределении по возрастам генов, дифференциально экспрессирующихся в опухолевых и здоровых клетках, автор также выявляет два пика: «древние» и более «молодые» гены (рис. 3). Каково в каждой группе генов соотношение генов, активирующихся и подавляющихся в онкогенезе? Согласуется ли оно с упомянутыми выше литературными данными?
 - б. Исследовалось ли ранее распределение возрастов генов по стадиям развития онкозаболеваний? Если да, как соотносятся результаты филотранскриптомного анализа, полученного автором, с результатами ранее проводимых исследований?

Несмотря на приведенные выше замечания, диссертация Иванова Романа Артемовича является полноценной законченной научно-квалификационной работой, посвященной важной проблеме, а именно: филостратиграфическому и филотранскриптомному анализу генов, связанных с развитием онкологических заболеваний. Диссертация Иванова Романа Артемовича полностью соответствует требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

27 февраля 2026 г.

Ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦИГ СО РАН)

кандидат биологических наук

Землянская Елена Васильевна

Контактная информация:

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 10

Тел.: +7 (383) 363-49-63*3113

e-mail: ezemlyanskaya@bionet.nsc.ru



Землянская Е.В.