



Федеральная служба
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Федеральное бюджетное учреждение науки
**Научно-исследовательский институт
системной биологии и медицины**
(ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора)

Научный проезд, дом 18, Москва, 117246
тел.: +7(495) 332-0101; факс: +7(495) 332-0102
E-mail: info@sysbiomed.ru

ОКПО 01897438, ОГРН 1027739834396
ИНН/КПП 7728021048/772801001

«УТВЕРЖДАЮ»

директор НИИ СБМ Роспотребнадзора

академик РАН

Говорун В.М.

2026 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Иванова Романа Артемовича** на тему
**«Филостратиграфический и филотранскриптомный анализ генов, связанных с развитием
онкологических заболеваний»**, представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности
1.5.8 - математическая биология, биоинформатика

Актуальность диссертационной работы

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности, что определяет устойчивую актуальность исследований молекулярных механизмов онкогенеза. При этом прогрессия опухоли представляет собой многоэтапный процесс, включающий накопление геномных нарушений, перестройку регуляторных программ и изменение взаимодействия клеток с микроокружением, что отражается в транскриптомных профилях на разных стадиях заболевания. Современные исследования RNA-seq и крупные онкологические консорциумы формируют массивы данных, позволяющие переходить от описания отдельных маркеров заболевания к системному анализу молекулярных программ, однако традиционные подходы чаще ориентированы на статистическую ассоциацию и не всегда дают интерпретацию причинно-эволюционных механизмов наблюдаемых изменений. В последние годы заметно усилился интерес к эволюционным подходам, позволяющим интерпретировать перестройки геномных и транскриптомных программ при опухолевой прогрессии с позиций сравнительной геномики и молекулярной эволюции.

К числу перспективных направлений относится филостратиграфический анализ, сопоставляющий каждому гену индекс филостратиграфического возраста (PAI), а также филотранскриптомные индексы (TAI/TDI), характеризующие вклад генов различного возраста и степени дивергенции в транскриптомные профили. Несмотря на наличие работ, посвящённых сравнительному анализу «нормальная ткань – опухоль», остаётся недостаточно изученной динамика филотранскриптомных показателей на разных клинических стадиях развития опухолей.

В обязательном разделе «Введение» Иванов Р.А. обосновывает актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, объект и предмет работы, представлены положения, выносимые на защиту, а также дана общая характеристика научной новизны и практической значимости. В завершении раздела автор дает общую характеристику объема, структуры и содержания своей диссертации, включая список публикации по теме исследования и свой личный вклад в них.

Глава 1 «Обзор литературы» носит системный характер и формирует теоретическую основу исследования. В ней рассматриваются подходы эволюционной медицины и эволюционной биологии, применимые к анализу заболеваний человека, и обсуждаются аргументы, позволяющие рассматривать опухолевую прогрессию в эволюционных терминах. Достаточно полно изложены методы выявления режима отбора при сравнении последовательностей и интерпретации показателей dN/dS , отмечаются ограничения подобных оценок и условия корректного применения. Существенное место уделено филостратиграфическому подходу: раскрывается содержание основных понятий, рассматриваются принципы определений филострат на основе данных ортологи и обсуждаются типичные источники систематических ошибок. Приведён обзор программных инструментов и биоинформатических ресурсов, используемых в филостратиграфии и в онкологических исследованиях, что логично подводит к обоснованию необходимости разработки и применения вычислительных решений, реализованных в диссертации.

В главе 2 «Материалы и методы» достаточно подробно описаны исходные данные и аналитический дизайн исследования. В качестве материала использованы транскриптомные данные проекта TCGA по девяти типам карцином с разделением образцов по клиническим стадиям I–IV и использованием образцов NAT в качестве контроля; приводятся принципы формирования сравниваемых групп и критерии стадирования, включая привязку к клиническим параметрам TNM. В методической части последовательно изложены этапы подготовки данных, постановка задач дифференциальной экспрессии, принципы функциональной интерпретации получаемых списков генов и расчёт эволюционных показателей, включая индексы возраста (PAI), дивергенции (DI) и интегральные филотранскриптомные метрики (TAI/TDI). Описанные процедуры сопровождаются указанием применяемых статистических подходов и критериев.

Глава 3 «Результаты» является ключевой частью работы и включает последовательное изложение выполненных исследований и полученных результатов в логике поставленных задач. В разделе 3.1 представлена разработка веб-сервиса Orthoweb 2, при этом описаны его назначение, архитектурные решения и функциональные возможности, включая расчёт филостратиграфических и филотранскриптомных индексов и визуализирование результатов. В разделе 3.2 описан вычислительный конвейер *capEv*, обеспечивающий автоматизированную выгрузку и подготовку данных TCGA, формирование входных матриц и получение результатов дифференциальной экспрессии между клиническими стадиями опухолей.

В разделе 3.3 приведены результаты стадий-специфичного анализа дифференциальной экспрессии для девяти типов карцином; автор показывает, что наборы дифференциально экспрессирующихся генов и их выраженность изменяются по стадиям, и обосновывает корректность сопоставления опухолевых образцов с NAT-контролями в выбранном дизайне. В разделе 3.4 выполнена функциональная интерпретация полученных списков посредством анализа обогащения терминами генной онтологии; результаты позволяют связать изменения экспрессии с вовлечением биологических процессов и функциональных категорий и тем самым придать выявленным закономерностям биологическую интерпретируемость.

В разделе 3.5 проведён филостратиграфический анализ дифференциально экспрессирующихся генов; автор детально рассматривает распределения индекса PAI для генов с повышенной и пониженной экспрессией и сопоставляет их между клиническими стадиями, показывая наличие стадий- и тип-опухоли-специфичных тенденций. В разделе 3.6 выполнен филотранскриптомный анализ стадий карцином: рассчитаны интегральные показатели TAI и TDI и проанализирована их динамика по стадиям; проведена статистическая проверка характерных паттернов, что позволяет делать выводы о закономерностях изменения «эволюционного

профиля» транскриптома в ходе прогрессии опухолей. В разделе 3.7 представлен анализ сигнальных путей и генных сетей, связанных со злокачественными заболеваниями, включая пути из KEGG PATHWAY и WikiPathways; автор оценивает эволюционные характеристики компонентов путей/сетей и показывает, что сочетание анализа генных сетей в сочетании с филостратиграфическими индексами облегчает интерпретацию роли отдельных компонентов в опухолевой прогрессии.

Все вышеперечисленное позволяет резюмировать успешное достижение соискателем цели его диссертационного исследования благодаря исчерпывающему решению всех поставленных им задач в полном объеме и констатировать завершенность работы. Выводы Иванова Р.А. обобщают его оригинальные результаты так, как это сформулировано им в Положениях, выносимых на защиту. В целом диссертация характеризуется хорошей степенью завершенности как по методической части, так и по прикладным результатам; изложенные подходы и полученные выводы достаточны для использования в дальнейшем развитии эволюционно-транскриптомных исследований в онкологии и смежных направлениях биоинформатики.

Замечания по содержанию диссертации

Несмотря на общую положительную оценку диссертации Иванова Р.А., к представлению материалов в ней возник ряд следующих замечаний редакционного характера.

В предоставленном тексте диссертации пропущены пункты 1.4.2-1.4.3.

Местами текст содержит лишние знаки пунктуации («данных экспрессии генов, из базы данных TCGA») и перегруженные фразы.

Кроме того, в диссертации не удалось найти ответов на ряд вопросов, среди которых были такие:

1. Как изменятся результаты, если при оценке значимости использовать данные только по экспрессирующимся в данной ткани генам, а не по всем генам в геноме?
2. Как соотносятся полученные результаты с данными о времени появления онкологических заболеваний в филогенезе?

Досадно огорчает присутствие нескольких опечаток, например, стр. 28 «происхождение часть генов» и «он чувствительным к ошибкам», «аденокарцинома» в списке сокращений, «содержит 25 иллюстрации» на стр. 12.

Тем не менее, эти замечания ни в коей мере не умаляют высокую оценку научного уровня диссертационной работы Иванова Р.А., ее результатов и Положений, вынесенных им на защиту.

Заключение

Диссертационная работа Иванова Романа Артемовича на тему «Филостратиграфический и филотранскриптомный анализ генов, связанных с развитием онкологических заболеваний» представляет законченное научное исследование, выполненное соискателем на высоком методическом уровне, который обеспечил как создание оригинального программного обеспечения, так и получение с его помощью достоверных результатов. Автор обсудил эти результаты в сравнении с независимыми литературными данными и обобщил в качестве выводов, как это сформулировано в Положениях, вынесенных на защиту. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа Иванова Р.А. отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию был заслушан и утвержден на межлабораторном семинаре отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики НИИ СБМ Роспотребнадзора (Протокол №2 от 13.02.2026 года).

Ведущий научный сотрудник - заведующий лаборатории цифрового мониторинга здоровья человека НИИ СБМ Роспотребнадзора, к.б.н. (1.5.8 – математическая биология, биоинформатика), e-mail: a.manolov@sysbiomed.ru



А.И. Манолов

Председатель межлабораторного семинара отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики НИИ СБМ Роспотребнадзора, д.б.н., член-корреспондент РАН, e-mail: ilinaen@sysbiomed.ru



Е.Н. Ильина

Ученый секретарь НИИ СБМ Роспотребнадзора, к.м.н.



А.А. Синицина