

«Утверждаю»

И.о. проректора по научной  
и исследовательской деятельности  
Южного федерального университета,  
доктор химических наук  
А.В. Метелица  
«27» ноября 2019 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» о диссертационной работе Аракеляна Арсена Арташесовича «Разработка биоинформатических подходов для изучения молекулярных механизмов развития хронических заболеваний человека», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.03 – Молекулярная и клеточная биология.

**Актуальность темы исследований.** Актуальность темы диссертации Аракеляна Арсена Арташесовича обусловлена проблемой появления в последние десятилетия больших данных в молекулярной биологии, получаемых в результате проведения широкомасштабных геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных исследований, в том числе и при изучении молекулярного патогенеза хронических заболеваний человека. Сегодня мы наблюдаем астрономический рост молекулярно-биологической информации, которую невозможно осмыслить и переработать без использования специальных программно-информационных средств. Также всё большую актуальность приобретают вопросы интеграции результатов анализа и интерпретации молекулярно-генетических данных, состоящие в выяснении связи генов, белков и метаболитов с функционированием молекулярно-генетических систем, с молекулярно-биологическими информационными ресурсами. С другой стороны, расшифровка

молекулярных механизмов мультифакторных полигенных хронических заболеваний, понимание их генетических и эпигенетических причин развития и течения является актуальной проблемой человечества. В связи с этим диссертационная работа А.А. Аракеляна несомненно актуальна и открывает новое междисциплинарное интегральное направление в молекулярно-биологических исследованиях, необходимое для формирования новых знаний о молекулярных механизмах развития хронических заболеваний человека.

**Научная новизна исследований.** Научная новизна данной работы обусловлена тем, что разработан интегральный комплекс новых биоинформатических методов для исследования молекулярных механизмов патогенеза заболеваний с использованием данных глобальной экспрессии генов и топологий биологических путей от генома до метаболома. Следует отметить, что впервые была внедрена в программу возможность полуавтоматической коррекции взаимодействий между компонентами биологических путей, модификаций по тканевой специфичности и белок-белковым взаимодействиям, что существенно улучшило точность получаемых результатов биоинформационного анализа. Автором впервые создана коллекция сигнальных, метаболических и регуляторных путей, разработан алгоритм и ряд программных пакетов, позволяющих осуществить непосредственный переход от анализа экспрессии генов к более высокоуровневым методам, на уровне биологических путей от генома до физиома. Разработанные методы успешно использованы для изучения молекулярных механизмов патогенеза целого спектра неинфекционных заболеваний человека.

**Практическая ценность результатов.** Практическая ценность результатов работы состоит в том, что разработанные интегральные методы могут быть применены к любым типам динамических данных (транскриптом, протеом, метаболом, метилом), а получаемые с помощью этой новой технологии данные ускорят и улучшат расшифровку молекулярных основ здоровья и риска возникновения хронических заболеваний, что будет

способствовать разработке новых более эффективных терапевтических мишеней и лекарственных средств, в том числе персонального назначения.

**Оценка содержания работы.** Диссертация состоит из основных глав: «Обзор литературы», «Разработка логико-комбинаторных подходов анализа экспрессии генов», «Разработка логико-комбинаторных подходов анализа экспрессии генов» и «Исследование молекулярных механизмов патогенеза комплексных заболеваний человека», заключения и выводов. Диссертация А.А. Аракеляна соответствует требованиям, предъявляемым к структуре докторских диссертаций по оформлению, изложению материала, объему и построению.

Основное содержание работы направлено на разработку биоинформационных методов, необходимых для моделирования активности биологических путей в норме и при мультфакторных патологиях. С этой целью автором разработан комплекс алгоритмов и программных пакетов для анализа и интерпретации данных о глобальной экспрессии генов, который был апробирован при изучении молекулярных механизмов патогенеза некоторых моногенных заболеваний и на широком спектре хронических полигенных заболеваний человека - при онкологических и хронических воспалительных заболеваниях легких, при аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях, при посттравматическом стрессовом расстройстве. Для идентификации дифференциально экспрессируемых генов и их групп разработан алгоритм «растущих опорных множеств», основанный на методах «добычи данных», что позволяет распознать новые биомаркеры развития патологических состояний, а также реконструировать и выявлять новые биологические пути. Разработан программный пакет для редактирования и визуализации биологических путей KEGG Pathways, для оценки взаимодействий между компонентами биологических путей, модификации по тканевой специфичности и белок-белковым взаимодействиям. Применение разработанных программ показало, что сигнальные и метаболические пути устойчивы к мутациям, влияющим на белок-белковые взаимодействия благодаря множественным дублирующим

ответвлениям и разветвленным топологиям. В то же время они могут содержать узлы-концентраторы и «узкие» места, мутации в которых могут существенно влиять на общую активность данного пути.

Отмечу, что научные положения, выводы и практические рекомендации, приведенные А.А. Аракеляном в диссертационной работе, являются полностью обоснованными. Автор приводит убедительные аргументы в пользу их обоснованности.

**Заключение.** Диссертация представляет собой завершенное научное исследование, выполненное автором самостоятельно и на высоком уровне, имеет весомое научное и прикладное значение. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Диссертационная работа отвечает требованиям предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Аракелян Арсен Арташесович, заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.00.03 – Молекулярная и клеточная биология.

Отзыв подготовлен доктором биологических наук (14.00.32 - авиационная, космическая и морская медицина; 03.00.15 - генетика), профессором, заведующим кафедрой генетики Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета Шкурат Татьяной Павловной (344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1, к. 106, тел. +7-928-296-10-33, e-mail: [tshkurat@sfedu.ru](mailto:tshkurat@sfedu.ru)).

Отзыв рассмотрен и утверждён на заседании кафедры генетики Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета 25 ноября 2019 года, протокол № 11.

Заведующий кафедрой генетики  
Академии биологии и биотехнологии  
им. Д.И. Ивановского  
Южного федерального университета,  
доктор биологических наук, профессор

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Лично:  Т.П. Шкурат  
ЗАВЕРЯЮ:  
Специалист по работе с персоналом  
Южного федерального университета  
Татьяна Павловна Шкурат  
Департамент  
административно-  
правового  
регулирования  
Южного федерального университета  
ИНН 60-01-000000  
ОСН 1026103165241  
7

### Сведения о ведущей организации

по диссертации Аракеляна Арсена Арташесовича  
 «Разработка биоинформатических подходов для изучения молекулярных механизмов развития хронических заболеваний человека»  
 по специальности 03.00.03 – Молекулярная и клеточная биология  
 на соискание ученой степени доктора биологических наук

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	Южный федеральный университет, ФГАОУ ВО «ЮФУ», ЮФУ
Полное наименование кафедры	Кафедра генетики
Почтовый индекс, адрес организации	3444006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42
Веб-сайт	<a href="http://www.sfedu.ru/">http://www.sfedu.ru/</a>
Телефон	8(863) 305-19-90
Адрес электронной почты	<a href="mailto:info@sfedu.ru">info@sfedu.ru</a>

На заседании кафедры присутствовали зав. кафедрой, д.б.н., профессор Т.П. Шкурат, д.б.н., профессор А.В. Усатов, д.б.н., профессор С.С. Амелина, д.п.н., профессор Т.В. Вардуни, д.б.н., профессор Е.В. Машкина, к.б.н, доцент Н.И. Беличенко, к.б.н., доцент А.А. Александрова, к.б.н., доцент Ю.Я. Мягкова к.б.н. Н.В. Маркин и к.б.н П.О. Косенко.

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций):

1 Romanov D.E. Genome distance between conserved elements in neighborhoods of growth-regulating genes is correlated with morpho-physiological traits in mammals / Romanov D.E., Butenko E.V., Bakhtadze G.B., Shkurat T.P. // Gene Reports. – 2019. –Vol. 17, URL:<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100508>

2 Romanov D.E. Genome distance between growth-regulating genes and

telomeres is correlated with morpho-physiological traits in mammals / Romanov D.E., Butenko E.V., Shkurat T.P. // Gene Reports. — 2019. — URL: <http://doi.org/10.1016/j.genrep.2018.12.006>

3 Sazonova M.A. Mitochondrial Genome Mutations Associated with Myocardial Infarction / Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Galitsyna E.V., Melnichenko A.A., Demakova N.A., Sobenin I.A., Shkurat T.P., Orekhov A.N. // Disease Markers. — 2018. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/9749457/abs/>

4 Sobenin I.A. Response to: Comment on “Role of Mitochondrial Genome Mutations in Pathogenesis of Carotid Atherosclerosis” / Sobenin I.A., Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Galitsyna E.V., Khasanova Z.B., Postnov A.Y., Yarygina E.I., Shkurat T.P., Orekhov A.N. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2018. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7620234/>

5 Lebedenko A.A. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children / Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. // Pulmonologiya. — 2018. — Vol. 28, № 1. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/956>

6 Lebedenko A.A. The study of arg25pro polymorphism gene of transforming growth factor beta1 in children with bronchial asthma / Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. // Medical News of North Caucasus. — 2018. — Vol. 13, № 2. URL: <http://DOI:10.14300/mnnc.2018.13050>

7 Shkurat T.P. Vascular Endothelial Growth Factor: Genetic Aspects in Children with Asthma in the Rostov Region / Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. // Online Journal of Health and Allied Sciences. — 2017. — Vol. 15 (4), № 7. URL: <https://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>

8 Chistiakov D.A. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review / Chistiakov D.A., Shkurat T.P., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. // *Annals of Medicine*. — 2017. — № 50. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07853890.2017.1417631>

9 Steinberg B. J. A package of fast tools for genomic sequence analysis / Steinberg B. J., Abu-Khalil J. M., Adigeyev M.G., Bout A. A., Kermanov A. V., Pshenichnyij E.A., Ramanchauskayte G.V., Kroshkina A. P., Gutnikov A.V., Ponomareva N.S., Panich A. E., Shkurat T.P. // *International Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* ISSN: 1998-0140. — 2016. — T. 10 — C. 42-50.

10 Sazonova M.A Mitochondrial Genome Sequencing in Atherosclerosis: What's Next? / Sazonova M.A, Shkurat T.P., Demakova N.A, Zhelankin A.V., Barinova V.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N. // *Current Pharmaceutical Design*. — 2016. — T. 22, № 3. — C. 390-396.

11 Mashkina E.V. Association of gene polymorphisms of matrix metalloproteinases with reproductive losses in the first trimester of pregnancy / Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Marakhovskaya T.A., Saraev K.N., Belanova A.A., Shkurat T.P. // *Russian journal of genetics*. — 2016. — T. 52, № 8. — C. 853-859.

12 Galitsyna E.V. Mutations of mitochondrial DNA in chronic non-inflammatory diseases: target candidates for treatment / Galitsyna E.V., Sazonova M.A., Shkurat T.P., Demakova N.A., Melnichenko A.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Mitrofanov K.Y., Zhelankin A.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N. // *Current Pharmaceutical Design*. — 2016. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774907>

13 Sazonova M. Creation of hybrid lines of monocyte origin with high heteroplasmy level for mitochondrial genome mutation m.1555G>A / Sazonova M., Sinyov V., Ryzhkova A., Shkurat T.P., Demakova N, Nikitina N., Sobenin I.,

