

ОТЗЫВ

на автореферат

Плющенко Ивана Викторовича

«Разработка методов обработки данных нецелевого метаболомного анализа методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии для поисков биомаркеров», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – «Аналитическая химия»

Представленная работа Ивана Викторовича Плющенко посвящена актуальной проблеме аналитической биомедицинской химии – созданию платформы для анализа данных в нецелевых метаболомных исследованиях. Данная проблема имеет как фундаментальное – анализ данных омиксных экспериментов, так и прикладное значение для поиска биомолекул, ассоциированных с заболеваниями, имеющими отпечаток в метаболоме. Соискатель ставит перед собой задачу разработки автоматического алгоритма, учитывающего все этапы эксперимента, начиная от планирования эксперимента, стандартизации пробоподготовки и оценки факторов, влияющих на воспроизводимость результатов, заканчивая выбором математической модели для оценки статистически значимых различий и методами независимой верификации полученных результатов.

Автором проделана большая работа по оптимизации различных аналитических платформ ВЖЭХ-МС с целью получения оптимального разрешения и эффективной ионизации аналитов как в парадигме нецелевого поиска, так и для проведения целевой верификации найденных биомолекул. Были также протестированы различные методы восстановления пропущенных данных и коррекции сигналов и выбран наиболее оптимальный. И. В. Плющенко также сравнил несколько математических методов для фильтрации данных, проверки статистических гипотез. Также автором протестированы алгоритмы анализа данных на основе машинного обучения, проекционными методами для оценка вклада вариации и понижения размерности методом главных компонент и классификационного иерархического анализа.

После проведения предварительных исследований и оптимизации аналитической платформы, а также статистического комплекса для анализа данных, автором проведено исследование на клинических когортах пациентов с раком мочевого пузыря и колоректального рака, и выявлены существенные различия между когортами и идентифицированы потенциальные биомаркеры.

Несмотря на высокий уровень работы, как с аналитической точки зрения, так и широты применяемых методов анализа полученных данных, к ней есть некоторые вопросы.

1. Нецелевой омиксный поиск характеризуется значительным количеством пропущенных данных (пропущенных значений), который приводит к разреженности окончательной матрицы данных. Автор интерполирует эти значения, используя один из математических алгоритмов. При этом окончательная матрица данных, полученная при таком подходе содержит как измеренные в эксперименте интенсивности, так и восстановленные данные. По этому этапу алгоритма возникает два вопроса – насколько был велик процент таких пропусков, и как проявился эффект восстановления данных на окончательных результатах? Особенно это актуально для молекул, аннотированных как потенциальные биомаркеры.
2. Для фильтрации данных и понижения размерности полученной матрицы данных автор применяет метод EigenMS, который в своей основе содержит дисперсионный анализ с пермутационным тестом. Дисперсионный анализ подразумевает ряд статистических предположения о нормальности распределения выборок, симметричности распределения дисперсий и пр. Следующим шагом алгоритма фильтрации автор предлагает критерии Уэлча и Стьюдента, которые по сути базируются на тех же предположениях, что и дисперсионный анализ, а также критерий Уилкоксона, который основывается на ранговой статистике. Насколько обосновано применение критериев из разных типов статистик на одном наборе данных?
3. Каждый из методов, примененных автором, может иметь свои собственные ошибки первого и второго рода. Проводилась ли оценка этих ошибок на каждом этапе протокола анализа данных, или некая интегральная оценка для всего метода?
4. Из текста не до конца непонятно, проводилось ли выравнивание МС-хроматограмм по времени и, если выравнивание было, то каков алгоритм выравнивания?
5. Полученные данные потенциальных биомаркеров в Таблице 1 имеют диапазон изменений 10-20%. Насколько существенны эти изменения с биологической или клинической точки зрения и насколько они специфичны для данных типов рака?

Несмотря на возникшие вопросы и замечания, диссертационная работа Ивана Викторовича Плющенко является законченным квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне с детальным теоретическим обоснованием. Разработанная автором платформа для получения и анализа метаболомных данных может явиться основой для применения как в дальнейших научных исследованиях, так и в клинической практике. Достоверность результатов исследования подтверждена в научной печати, в том числе в международных журналах.

Таким образом, диссертационная работа Ивана Викторовича Плющенко полностью соответствует требованиям п. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатских диссертациям, а ее автор, Плющенко В.И., безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 02.00.02. – «Аналитическая химия».

Кандидат биологических наук по специальности

1.5.3 (03.01.03) – «молекулярная биология»,

старший научный сотрудник кафедры

биохимии биологического факультета МГУ

им. М.В. Ломоносова

/Клычников Олег Игоревич/

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет;
e-mail: Ollie.Klychnikov@mail.ru; тел.: +7 (977) 871-44-86

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮЩИЙ

Документ



Клычкова О.И.