

## **ВІДГУК**

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Лихенка Олександра Костянтиновича  
"Спеціалізована база даних з генної експресії у матково-плацентарному комплексі та крові матері й дитини та плацентарний транскриптом упродовж фізіологічного перебігу вагітності", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.03 – молекулярна біологія

**Актуальність теми дисертації.** У первинних базах даних накопичено величезні масиви інформації щодо експериментального визначення рівнів експресії генів різноманітними групами дослідників. Аналіз цієї інформації дуже важливий і для розуміння загальних принципів регуляції генної активності, і для з'ясування механізмів різноманітних патологій. Проте, вилучення цієї інформації із первинних баз даних для подальшого аналізу не є тривіальним завданням, оскільки різні дослідницькі команди використовують різні формати представлення даних, існує проблема нормалізації даних, отриманих в різних дослідженнях, тощо: виникає необхідність створення вторинних баз даних, присвячених окремим питанням, які б інтегрували різноманітні дані в єдину систему. Саме задачу такого типу й вирішує дисертаційна робота Олександра Лихенка, в якій створено базу стандартизованих даних щодо транскриптому плаценти у різні періоди вагітності, та проведено біоінформатичний аналіз частини даних у цій базі, важливий для розуміння механізмів порушень вагітності. Отже, актуальність теми дисертації у методологічному та практичному аспектах не викликає сумніву.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики відділу ензимології білкового синтезу Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

**Загальні відомості про роботу.** Дисертація містить 153 сторінки і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, де описуються матеріали і методи дослідження, основного розділу, присвяченого отриманим результатам, заключного узагальнюючого розділу, висновків, списку використаної літератури (130 найменувань) і шести додатків. Дисертацію проілюстровано 32 рисунками і 3 таблицями.

Дисертація є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить ознак фальсифікації, компіляції чи запозичень, усі використані

матеріали інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела, що дозволяє констатувати відсутність порушень принципів академічної доброчесності.

Отримані автором результати, викладені в основному розділі, стосуються опису створеної бази даних щодо транскриптому плаценти, а також аналізу зміни рівнів експресії низки генів у плаценті під час перебігу нормальної вагітності.

**Наукова новизна, достовірність отриманих результатів і обґрунтованість висновків.** У роботі вперше – і це є найвагомим здобутком дисертанта – створено, у вигляді загальнодоступного веб-ресурсу IGEA (Integrative Gene Expression Analysis), базу, що містить стандартизовані данні щодо рівнів експресії генів у плаценті та дозволяє здійснювати аналіз цих даних. Використовуючи цю базу, автор вперше визначив гени, експресія яких змінюється між другим і першим та третім і другим триместрами вагітності, та з'ясував, у яких біологічних процесах беруть участь такі диференційно експресовані гени. У роботі вперше проаналізовано також різні типи взаємодії між диференційно експресованими генами у процесі функціонування плаценти. Крім того, серед проаналізованих генів знайдено такі, що можуть бути асоційовані з преєкламсією – одним із важких ускладнень вагітності.

Використання широкого набору сучасних методів біоінформатики, ретельне виконання біоінформатичного аналізу, застосування технік, що доповнюють одна одну, узгодження отриманих результатів з існуючими експериментальними даними і висновками інших авторів, а також надійна попередня апробація отриманих результатів на сторінках фахових наукових видань, дозволяють констатувати достовірність отриманих результатів та обґрунтованість наукових висновків, які повністю цим результатам відповідають.

**Практичне значення дисертаційної роботи.** Отримані результати не тільки сприяють покращенню розуміння молекулярних механізмів нормального розвитку плаценти, а й дозволяють з'ясувати причини деяких патологій вагітності на молекулярному рівні. Таким чином, отримана у роботі інформація може бути використана при розробці терапії ускладнень вагітності. Очевидною є також практична цінність створеної автором загальнодоступної бази даних, якою зможуть скористатись дослідники, що вивчають процеси вагітності та пов'язані з ними патології.

**Оприлюднення результатів дисертаційної роботи та повнота їх викладення в авторефераті.** Автореферат адекватно і в повній мірі

передає зміст дисертаційної роботи. Наукові положення і висновки дисертаційної роботи повністю викладено в опублікованих працях здобувача, що налічують 12 публікацій. Серед них 7 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях та 5 статей у фахових наукових виданнях, 3 з яких представлені у наукометричній базі Scopus.

### **Зауваження та запитання до дисертаційної роботи.**

1. У тексті дисертації та автореферату багато разів зустрічається вираз "функціонально збагачений біологічний процес", який важко визнати вдалим. Як біологічний процес може бути функціонально збагаченим? Існують не функціонально збагачені чи функціонально незбагачені процеси? Насправді, скрізь при використанні цього виразу маються на увазі групи генів, опис функцій яких збагачений на стандартні за номенклатурою GO (Gene Ontology) назви тих чи інших функціональних процесів. На стор. 42 автор навіть дає визначення: "Біологічний процес, до якого належать ці гени, має назву «функціонально збагачений біологічний процес (ФЗБП) (англ. functionally enriched biological process)", з посиланням на іншу роботу – нібито там дається це визначення. Але це не так – там просто одного разу цей невдалий вираз використовується. У досить популярному так званому аналізі на збагачення (functional enrichment analysis) мова йде завжди за групи генів чи їхніх продуктів, збагачені на певні функціональні терміни, а зовсім не за процеси, збагачені на певні гени. Вираз functionally enriched biological process дійсно іноді зустрічається в літературі, але, по-перше, не масово, по-друге, це не робить цей вираз вдалим і вартим використання.

2. Дисертація містить 6 додатків, з яких тільки один – додаток Д – має посилання в основному тексті. Додаток Б, який стосується більш детального опису процесу розробки бази даних (головного результату дисертації), було в доцільніше включити в основний текст, де опису цієї розробки присвячено не так багато місця. Крім того, додаток В містить інформацію щодо об'єднаних у кластери генах, які по різному експресуються у першому та другому триместрах вагітності. Але чомусь там немає інформації про кластери, які не є збагаченими на функціональні процеси, і це викликає додаткові питання, сформульовані у наступному пункті.

3. Не дуже вдалим є рис. 3.5, який відображає результати кластеризації генів, що по різному експресуються у першому та другому триместрах вагітності. Наприклад, кластери 1 і 5 забарвлені практично

однаковим кольором і їх важко розрізнити. Виходячи з рисунку, до кластеру 8 відносяться тільки 2 гени. Чи варто було взагалі виділяти такий кластер, тим більше, що далі він не аналізується?

4. Дуже дивно виглядає підрозділ 3.3, який складається з 7 рядків і однієї таблиці – варто було включити цей матеріал у якийсь інший підрозділ.

5. На рис. 3.26 і 3.28 представлено дані, які демонструють різноспрямовані зміни у рівнях експресії певних генів між другим і першим та третім і другим триместрами. Автор стверджує, що "рис. 3.28 наочно демонструє" такі зміни. Але з цим важко погодитись: значно більш наочним було б пряме порівняння третього і другого триместрів, а не третього і першого, як це зроблено на вказаних рисунках і, відповідно, потребує зроблених автором додаткових пояснень.

6. Один із цікавих результатів дисертації стосується виявлених взаємодій між певними групами генів. На цій підставі автор стверджує (зокрема, у висновку 4), що в роботі виявлено два типи таких взаємодій, які визначаються як "взаємне виключення" і "синергія". Прикладом взаємодій першого типу, на думку автора, є активація генів одних хемокінів і одночасне пригнічення інших. Прикладом взаємодій другого типу слугує, знову, активація певної групи генів з одночасним пригніченням інших. Виникає питання, в чому різниця між цими двома типами взаємодій? Не кажучи вже про те, що для взаємодій такого типу є всім відомий загально вживаний термін – епістаз, і незрозуміло, навіщо було видумувати інші терміни.

На мою думку, наведені зауваження не знижують загальної цілком позитивної оцінки дисертаційної роботи.

**Висновок.** Вважаю, що дисертаційна робота Лихенка Олександра Костянтиновича "Спеціалізована база даних з генної експресії у матково-плацентарному комплексі та крові матері й дитини та плацентарний транскриптом упродовж фізіологічного перебігу вагітності" виконана на належному науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є завершеним науковим дослідженням, сукупність теоретичних і практичних результатів якого розв'язує наукові проблеми, що мають істотне значення для молекулярної біології. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені п.11

«Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 "Про затвердження вимог до оформлення дисертацій", наказом МОН України № 1220 від 23.09.2019 "Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук" (зі змінами згідно наказів МОН України № 496 від 27.05.2022 і № 285 від 08.03.2024). Автор роботи, Лихенко Олександр Костянтинович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.03 – молекулярна біологія.

Офіційний опонент,  
доктор біологічних наук, професор  
професор ННЦ "Інститут біології та медицини"  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

Андрій СИВОЛОБ

5 вересня 2025 р.

