

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Утевської Ольги Михайлівни

**«Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів:
походження і місце на європейському генетичному просторі»**

представленої на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 –генетика

Актуальність обраної теми. Генетичні особливості людської популяції залишаються в центрі уваги світової науки: повідомлена первинна структура ДНК усіх хромосом, а встановлений між-індивідуальний, міжетнічний та міжрасовий поліморфізм створив основу розвитку популяційної генетики людини, генетичної епідеміології, генетичної біоінформатики й геногеографії. Потрібно зазначити, що активно функціонує і розвивається ціла низка територіально, етнічно, геноспецифічних проектів, які мають на меті збір та аналіз максимального масиву даних про первинну структуру ДНК у різних популяціях та серед пацієнтів з певними нозологіями. Актуальним є не тільки отримання і накопичення результатів генетичних досліджень, але й відповідний аналіз масиву даних генетичних досліджень з метою розв'язання практичних завдань геногеографії, криміналістичної експертизи, історії, антропології, лінгвістики. Такі дослідження проводяться, зазвичай, шляхом реалізації великих міжнародних проектів. Значна кількість нових наукових даних отримана при виконанні міжнародних проектів, зокрема Human Genome Diversity, Human Variome Project, International HapMap Project. Незважаючи на включення українців в такі дослідження і поступове накопичення даних, вся інформація була переважно розрізною і фрагментарною. Робота Ольги Утевської стосується генетичних особливостей українців і представляє детальний аналіз положення українців у системі європейського генофонду із застосування сучасних філогенетичних інструментів. Актуально не тільки досліджувати генетичну різноманітність українців в контексті європейського простору, але також з'ясувати джерела наявного генетичного поліморфізму й етапи його формування.

Достовірність і обґрунтованість результатів наукових положень і висновків. Наукові положення, висновки і рекомендації впливають з проведеного автором аналізу результатів генетичних досліджень, які були здійснені різними групами вчених і стосуються особливостей первинної структури ДНК чоловіків-українців за селективно нейтральними маркерами мтДНК, Y-хромосоми та аутосомними локусами. Для дослідження застосовано цілу низку сучасних генетико-статистичних, популяційно-генетичних філогенетичних та філогеографічних методів. Висновки ґрунтуються на значній кількості спостережень та на достатньому обсягу експериментальних досліджень. В дисертаційній роботі Утевської О.М. для реалізації поставленої мети вирішувалися завдання, які відображають хід і методологію роботи.

Для досягнення поставленої мети дисертант брав участь у зборі біоматералу, виконанні частини лабораторних досліджень, проаналізував

експериментальний матеріал, провів біоінформаційний аналіз, що дозволило оперувати достатнім масивом даних. Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані та піддані відповідній статистичній обробці, на основі якої ґрунтуються висновки до роботи.

Дисертаційна робота пов'язана із виконанням НДР кафедри генетики і цитології Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна «Вивчити еколого-генетичні механізми формування пристосованості, розробити методи її прогнозування у модельних об'єктах і людини»; «Вивчення генофонду слов'янських і неслов'янських популяцій України». Дана робота є частиною ряду інтернаціональних проектів: «Генофонд, філогеографія і генографія двадцяти популяцій України і півдня Росії: аналіз аутосомних маркерів ДНК-ідентифікації, SNP і STR маркерів Y-хромосоми», міжнародної програми «Генографія».

Новизна та практична значимість результатів дисертаційного дослідження. Автором отримані нові науково-обґрунтовані результати в галузі геногеографії – галузі науки, яка сформувалася на стику декількох дисциплін: генетики, географії, антропології, палеонтології, біоінформатики. Наукова новизна дисертаційного дослідження Утевської О.М. визначається тим, що на основі ряду власних досліджень представляє нові відомості про український генофонд. Вперше показано, що українці з різних регіональних популяцій характеризуються більш високою генетичною схожістю між собою, ніж з сусідніми етнічними групами. Автором доведено, що Y-хромосомний генофонд українців характеризується високою генетичною різноманітністю, низькою диференціацією, цілісністю і відокремленістю. Окреслено області генетичної схожості й побудовані карти генетичних відстаней для українців за мікросателітними маркерами Y хромосоми і за гаплотипами мтДНК. Визначено компоненти аутосомного генофонду українців, його місце у структурі європейського генофонду, оцінений відсотковий внесок древніх європейських популяцій.

Зібрана колекція ДНК зразків українців та опис їх генетичних особливостей є частиною відкритих світових баз даних і може бути використаний для подальших досліджень. Вважаю, що отримані дані можуть стати основою для формування національної бази гаплотипів Y хромосом, яка може використовуватися у геногеографії, криміналістиці та рекреаційній генетиці.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації та автореферату. Дисертація Ольги Утевської написана в традиційній формі, оформлена відповідно до вимог ДАК України і викладена на 332 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, узагальнення, висновків, переліку використаних джерел та 39 сторінок додатків. Робота ілюстрована 56 інформативними таблицями та 81 рисунком. Список використаної літератури охоплює 345 найменувань. Дисертаційна робота викладена у науковому стилі російською мовою, що ще допускається офіційними правилами, проте значно погіршує сприйняття.

У вступі дисертант обґрунтував актуальність, мету, задачі дослідження, визначив наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, показав зв'язок з науковими програмами і темами, окреслив особистий внесок у виконання роботи та об'єм апробації результатів дослідження у виступах і публікаціях за темою дисертаційної роботи.

Огляд літератури побудований на аналізі публікацій за досліджуваною у роботі тематикою у світі. Деякі частини огляду літератури мають науково-пізнавальний чи публіцистичний стиль, а не відображають критичного аналізу. Так, автором викладено значну кількість матеріалу без посилань (на сторінках 13, 16, 17 немає жодного посилання). Цікавими та дуже ретельним є опис та аналіз різних маркерів Y-хромосоми (підрозділи 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5). У підсумку огляду літератури автором наведено критичний аналіз опублікованих досліджень серед українців та вичленено місця, які потребують поглибленого аналізу.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» описи методів генотипування, які були застосовані для отримання характеристик первинної структури ДНК. Автор наводить опис детальний опис генетико-статистичного аналізу, філогенетичного аналізу гаплогруп Y хромосоми та картографічного дослідження із вказанням використаного програмного забезпечення

В короткому описі роботи (с.9) та авторефераті (с.3) серед методів використаних в роботі зазначений біохімічний, проте ні у розділі «Матеріали та методи дослідження», ні у результатах немає даних біохімічного аналізу. У розділі 3 викладені результати експериментальних досліджень. У підрозділах 3.1 – 3.5 автором описано та проаналізовано спектри і частоти виявлених генетичних варіантів Y-хромосоми в Україні та її окремим областях; розраховані показники генетичного різноманітності для SNP та дисперсія для STR, наведено результати філогенетичного та картографічного аналізу. Автором включено в аналіз українців з 12 областей території України та з Білгородської області Росії, описані їх особливості та відмінності. У розділі 3.6 викладені дані, що стосуються генетичних особливостей українців українців за лініями мітохондріальної ДНК. Показано присутність у понад 98% осіб західноєвразійських гаплогруп мтДНК.

У розділі 3.7 «Структура генофонду українців за геномними аутосомними» автором наведено дослідження пропорцій різних компонентів генофонду у 1194 індивідів (в тому числі дев'яти українців) шляхом повногеномного секвенування близько 200 тис. SNP. У викладенні даного підрозділу постійно цитується сумісна публікація з *Kushniarevich et al., 2015* і дуже важко оцінити особисту частку роботи здобувача наукового ступеня.

У розділі 4 узагальнено результати дослідження. Даний розділ написаний чітко, науково – грамотно, автором зроблено додаткові підсумки, узагальнення та формулювання гіпотез та теорій, що свідчить про фаховість здобувача наукового ступеню. Слід вказати не брак обговорення отриманих показників щодо їх відповідностей до відомих даних літератури. Викликає дискусію узагальнюючий аналіз генетичного поліморфізму слов'янських народів за Y-хромосомними, мітохондріальними та широкогеномними аутосомними маркерами, оскільки саме поняття «слов'янський» є спірним.

Висновки, які зроблені дисертантом, відповідають меті та завданням дисертації, є обґрунтовані результатами дослідження і базуються на статистично значущих даних.

Відповідність автореферату змісту дисертації: Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Повнота викладу основного змісту дисертації в опублікованих працях у наукових фахових виданнях: За темою дисертації опубліковано 39 наукових робіт, серед них 24 статті опубліковані в провідних наукових журналах і виданнях, які рекомендовані МОН України, у тому числі 16 статей в міжнародних реферованих журналах. Результати роботи доповідалися на конференціях в Україні та Росії. Вважаю доцільною було б також презентація на Європейських наукових форумах.

Дискусійні положення і запитання.

1). Автор вказує, що проведено комплексне дослідження генофонду українців проте результати ґрунтуються лише на обстеженнях осіб чоловічої статі. Які обмеження такого підходу?

2). Автором вказано, що виконано лабораторні роботи з виділення ДНК, генотипування і глибокого субтипуювання зразків за SNP і STR маркерами Y хромосоми, проте у роботі немає жодних ілюстрацій, методик проведення аналізу, прикладів результатів TaqMan, RT-PCR. Яку частину лабораторної роботи автор виконував особисто? Чи і якими методами генетичного тестування Ви володіє? Які перспективи впровадження даних методів Вами в установі, де Ви працюєте?

3). Як пояснити значні розбіжності підсумкових результатів аналізу за різними маркерами: *(а) Европейское положение Украины обуславливает преобладание в митохондриальном генофонде украинцев западноевропейских гаплогрупп мтДНК (H, HV, I, J, K, N1b, T, U2, U4, U5a, U5b, V, W, X) – их общая доля составляет более 98 % - по мтДНК. б). Украинцы по своим характеристикам близки к белорусам, чехам и другим представителям северных областей Европы – по аутосомным маркерам. в) Таким образом, наибольшее сходство с украинцами выявляется у восточных славян: из западных славян устойчивое сходство с украинцами по всем типам маркеров показывают словаки; сходство с южными славянами варьирует в зависимости от типа маркера, но наиболее близкими группами являются словенцы, хорваты и болгары).*

4). До загальної вибірки було включено 1197 неспоріднених між собою чоловіків, які відносять себе і своїх родичів до третього покоління українського етносу з 12 областей України і Білгородської області РФ. Чи включення вибірки українців з Білгородської області РФ не спотворює результати; оскільки, – це тільки одна зарубіжна вибірка? Можна було включити тоді хоча б невеликі вибірки українців, які проживають на території інших країн по інших кордонах України? Або виключати цю вибірку із узагальнених даних по Україні. Чи при формуванні вибірки і опитуванні визначали лінгвістичний чинник – якою мовою говорять, говорили предки?

5). Масив даних щодо аналізу NGS включав геноми 1194 індивідів, в тому числі дев'яти українців. Які критерії відбору цих 9 індивідів? З якої території?

Зазначені неточності, невдалі вирази і орфографічні помилки («Статистична значущість», «мінливістю STR», внутрішня диференціація, гаплогрупи та ін.) та питання, які виникли в процесі рецензування назагал не зменшують значення роботи.

Загальна оцінка роботи і висновок. Вважаю, що дисертаційна робота Утевської Ольги Михайлівни «Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів: походження і місце на європейському генетичному просторі» є завершеною науковою працею, у результаті виконання якої охарактеризовано генофонд українців за трьома системами генетичних маркерів: NRY, мтДНК і аутосомними локусами та доведена внутрішня цілісність українського Y-хромосомного генофонду і його відособленість від сусідніх етнічних груп. Враховуючи актуальність та обсяг проведених досліджень, наукову новизну одержаних результатів, обґрунтованість висновків, перспективи наукового та практичного застосування, вважаю, що дисертаційна робота Утевської О.М. відповідає вимогам постанови КМ України від 24 липня 2013 року №567 “Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 –генетика.

Офіційний опонент

Провідний науковий співробітник
відділення діагностики
спадкової патології ДУ «Інститут
спадкової патології НАМН України»,
д. біол. наук, ст. наук. співробітник
22.03.2017 р.

Г.В. Макух

