

**Выявление ассоциативных связей
между заболеваниями и
генетической регуляцией
метаболических процессов на
основе автоматического анализа
текстов и баз данных**

Сайк Ольга Владимировна

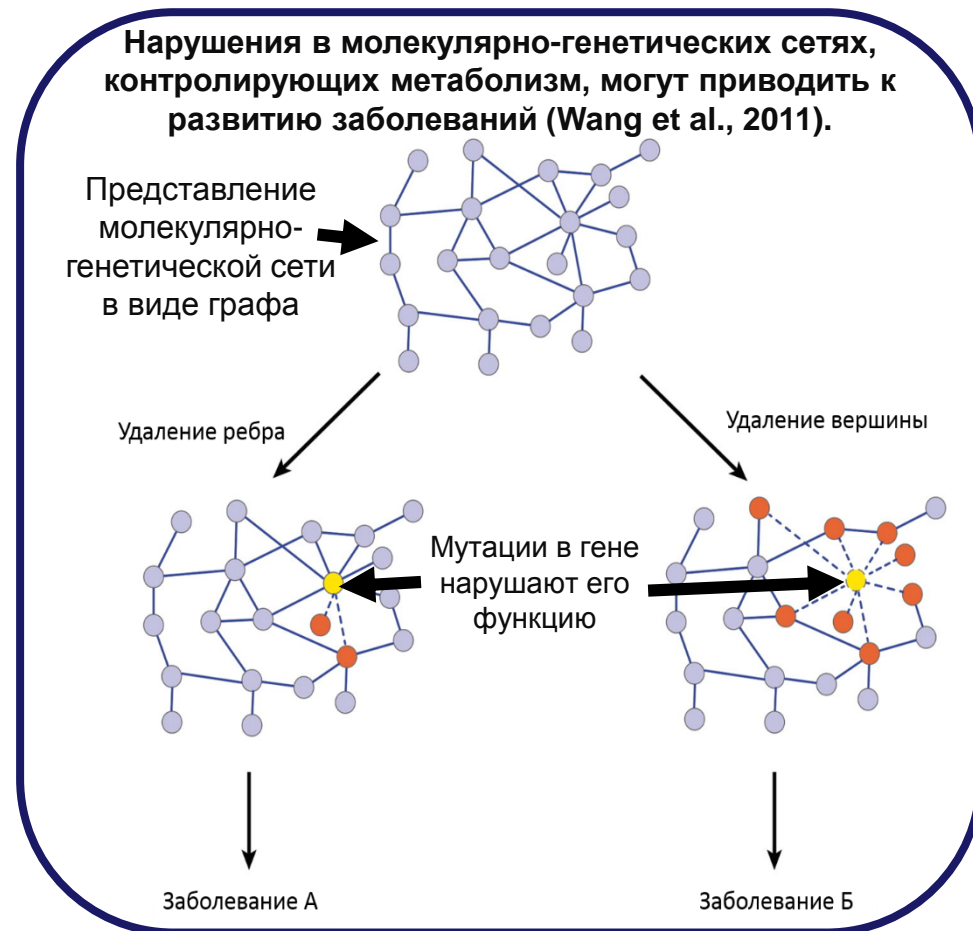
Руководитель: к.б.н., доцент Иванисенко Владимир Александрович

Специальность: 03.01.09 Математическая биология, биоинформатика

Лаборатория компьютерной протеомики

Представление заболеваний в виде нарушений молекулярно-генетических сетей

- Согласно Международной Классификации Болезней ICD выделяют около 20 000 различных заболеваний, из которых порядка 5% составляют метаболические заболевания, а остальные можно отнести к многофакторным заболеваниям.
- Существуют данные, что нарушение метаболических процессов также имеет большое значение в патогенезе многофакторных заболеваний, включая астму, преэклампсию, болезнь Паркинсона и т.д.
- Известно, что пероксид водорода, который в основном вырабатывается нейтрофилами и эозинофилами при астме, повреждает дыхательные пути и способствует воспалению (Al Obaidi, 2007).
- При преэклампсии уровень оксида азота снижен, а увеличение его концентрации имеет лечебный эффект (Meher, Duley, 2007; Velkacemi et al., 2007; Johal et al., 2014).
- Гомованилиновая кислота является продуктом деградации дофамина ферментом катехол-О-метилтрансферазой COMT (Helkamaa, 2007). Известно, что при болезни Паркинсона наблюдается значительный дефицит дофамина, а также гомованилиновой кислоты (Cheng et al., 1996; Herbert et al., 2013).



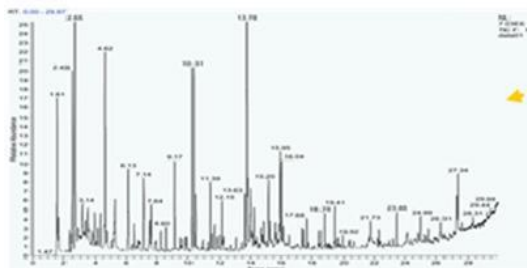
Метаболиты — биомаркеры заболеваний

- Изучение генетической регуляции метаболизма важно, как для понимания механизмов патологии, так и для разработки средств диагностики и прогноза заболевания.
- Лабораторные анализы — пример классического использования информации об изменениях уровня метаболитов при диагностике.
- Масс-спектрометрия, биосенсоры, сенсоры (электронный нос) для неинвазивного измерения уровня летучих метаболитов - новое перспективное направление диагностики заболеваний.
- Например, в работе Paredi et al., 2000 предложено использовать уровни оксида азота, пентана, этана, 8-изопростана в выдыхаемом воздухе для диагностики астмы.

Получение образцов выдыхаемого воздуха



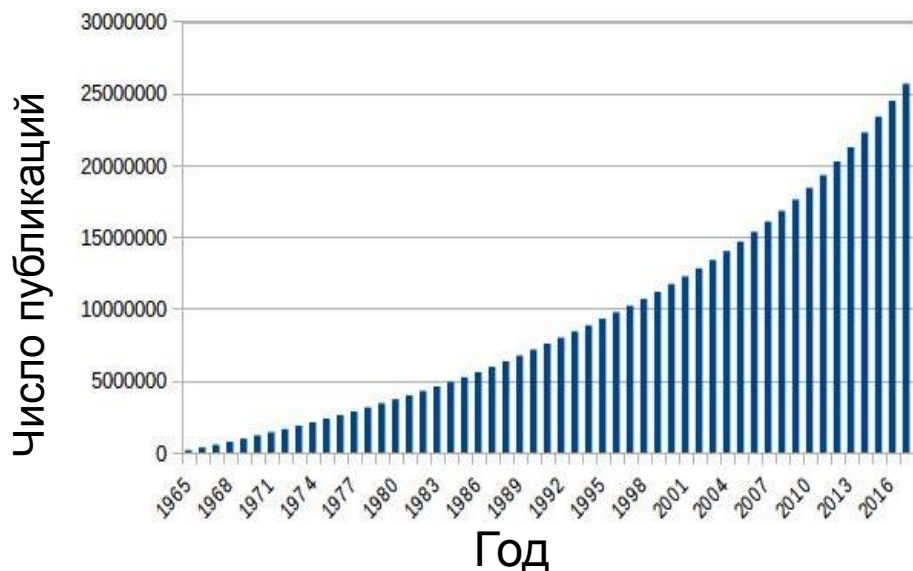
Спектр летучих органических соединений, выделяемых организмом



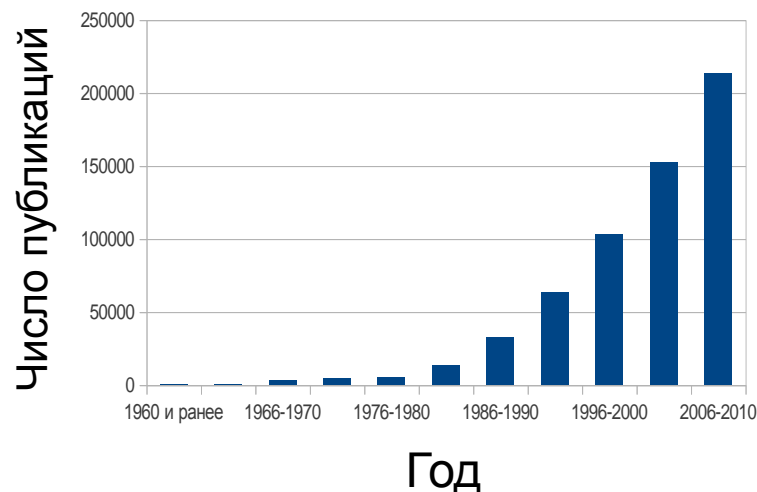
Источники информации о метаболизме и его регуляции

- В системе PubMed из более 28 миллионов публикаций около 1,5 млн. статей посвящено нарушениям метаболизма, включая генетическую регуляцию при различных заболеваниях.
- Среди наиболее известных баз данных, содержащих информацию о генетической регуляции метаболизма, являются KEGG, MetaCyc, GeneNet, BRENDA и др.

Рост числа публикаций в год в системе PubMed



Рост числа публикаций, посвященных генетической регуляции



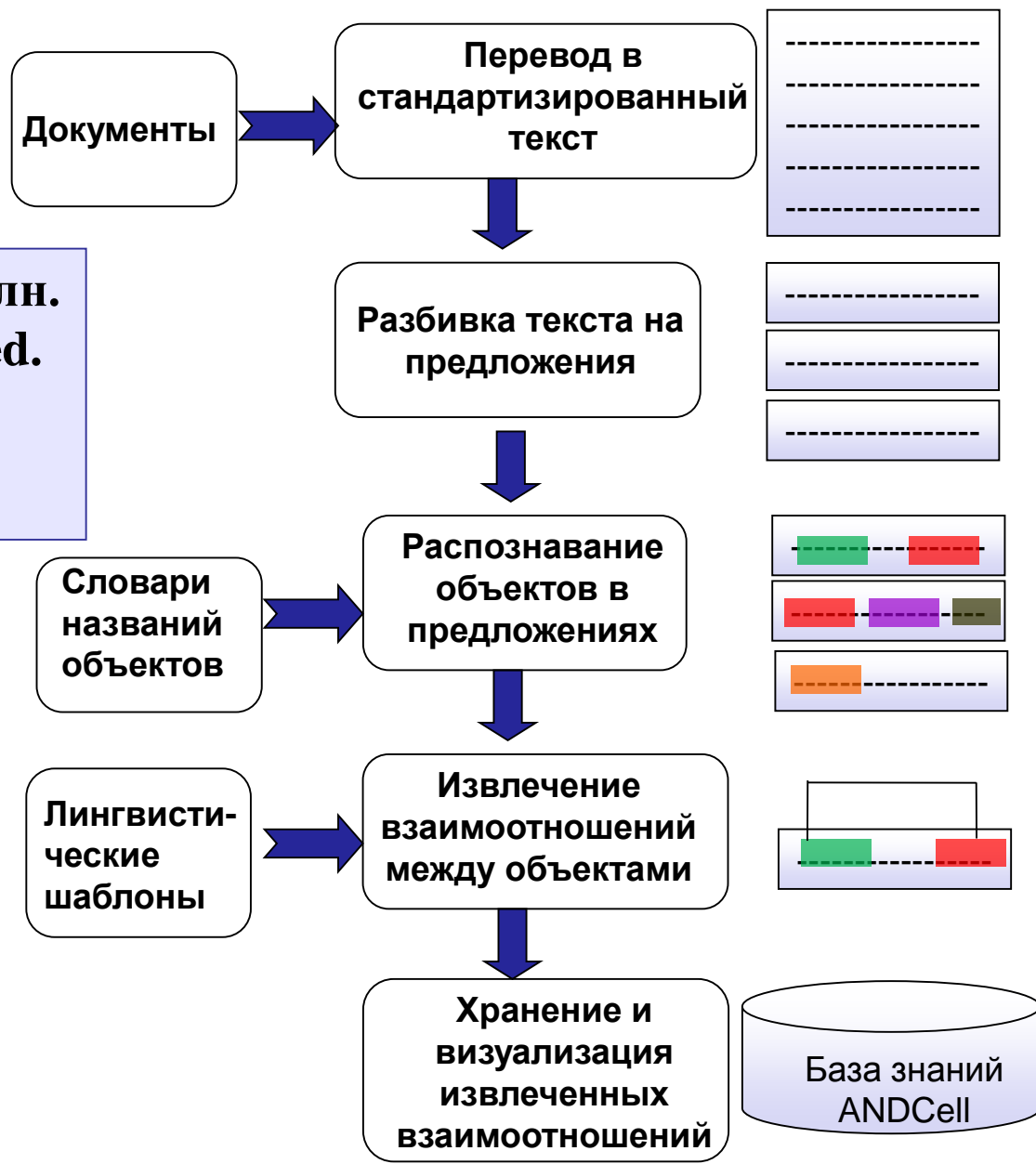
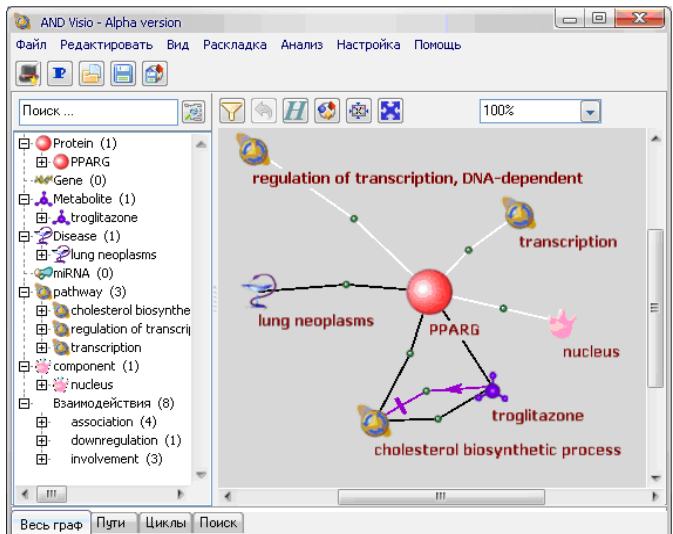
Для решения проблемы анализа больших объемов текстовых данных используются компьютерные методы автоматического извлечения знаний из текстов (text-mining).

Система ANDSystem для автоматического анализа текстов

Система Associative Network
Discovery ANDSystem
(Иванисенко В.А., Деменков П.С.,
и др., ИЦИГ СО РАН)

**Проанализировано более 26 млн.
рефератов из системы PubMed.
Выявлено 23 564 598
взаимодействий**

Интерфейс модуля
визуализации ANDVisio



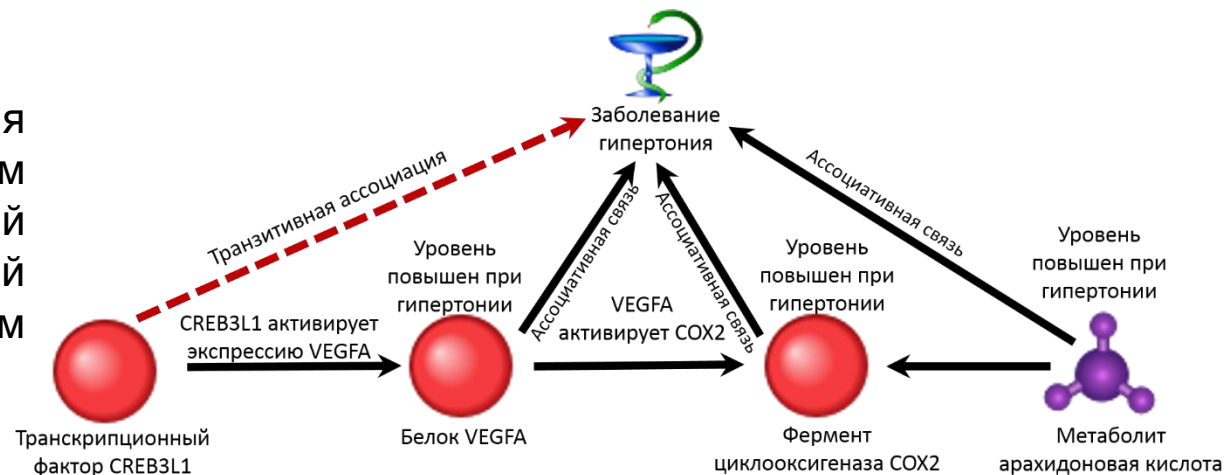
Ассоциативные генные сети

- Ассоциативные генные сети представляют собой комплексные молекулярно-генетические сети, ассоциированные с какими-либо биологическими процессами, фенотипическими признаками или заболеваниями.
- По сравнению с генными сетями, представляющими собой детализированное описание фенотипических признаков и биологических процессов на основе взаимодействия между молекулярно-генетическими объектами, ассоциативные генные сети оперируют взаимодействиями, описывающими ассоциативные не прямые связи, что позволяет включать в сеть расширенный набор объектов: гены, микроРНК, белки, метаболиты, биологические процессы, фенотипические признаки и заболевания.
- Анализ транзитивных ассоциаций в генных сетях позволяет предсказывать новые потенциальные связи генов с заболеваниями (Narayanasamy et al., 2004).

- Транзитивность:
если $A \rightarrow B \rightarrow C$, то $A \rightarrow C$.

- Транзитивная ассоциация гена с заболеванием определяется ассоциацией соседей этого гена в генной сети с рассматриваемым заболеванием (Narayanasamy et al., 2004).

Фрагмент ассоциативной генной сети, связанный с генетической регуляцией метаболических процессов



Цель

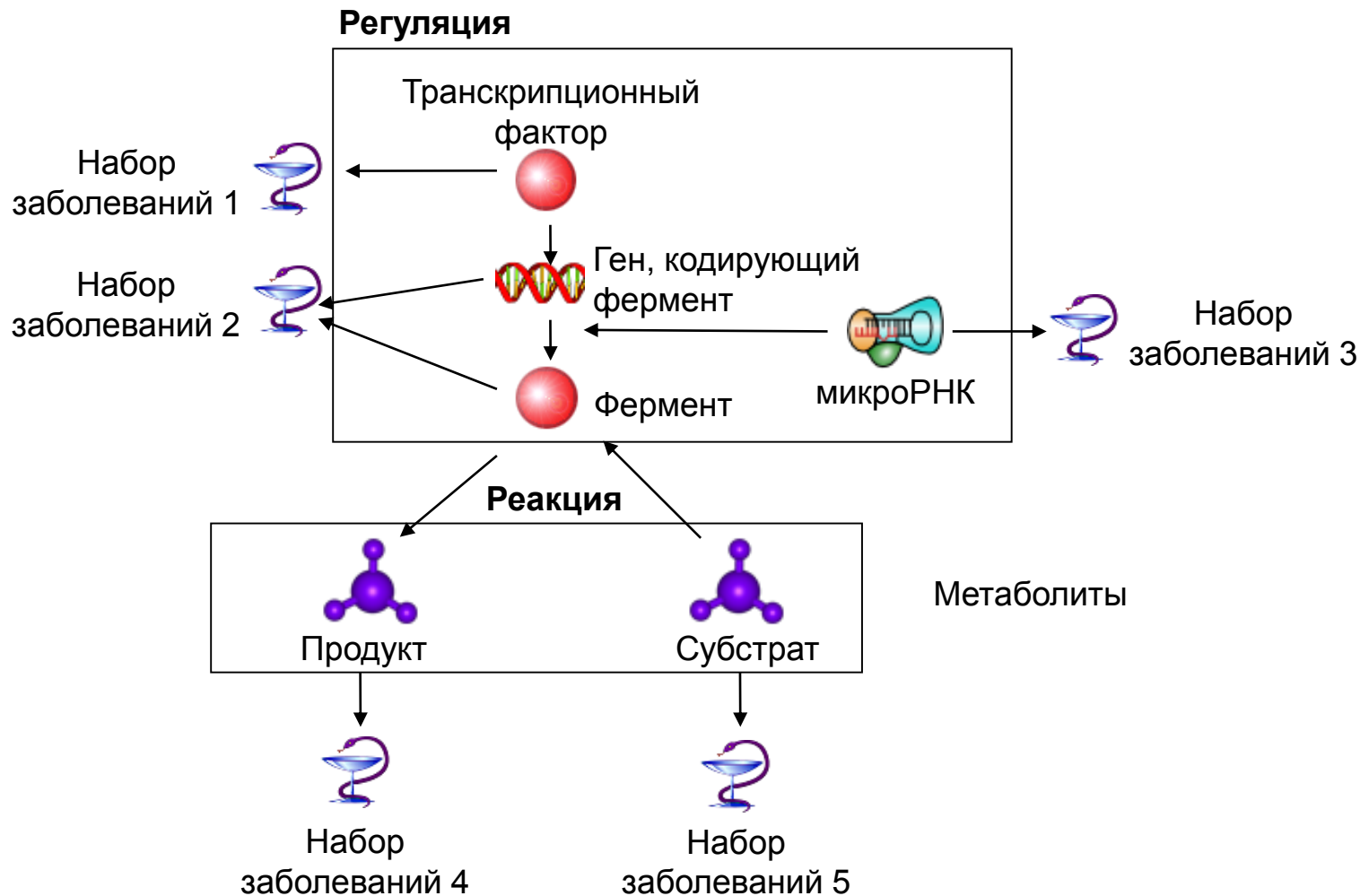
Построение и анализ фреймовых моделей, представляющих собой паттерны в ассоциативных генных сетях, описывающих связь заболеваний с генетической регуляцией метаболических процессов на основе автоматического анализа текстов научных публикаций и баз данных.

Задачи

1. Создание базы данных Promedia, содержащей фреймовые модели, описывающие связь заболеваний с генетической регуляцией метаболических процессов на уровне взаимодействий между транскрипционными факторами, ферментами, белками-регуляторами, микроРНК и метаболитами, на основе автоматического анализа текстов научных публикаций и баз данных.
2. Анализ транзитивных ассоциаций между участниками фреймовых моделей, направленный на предсказание потенциальных биомаркеров заболеваний и перспективных кандидатов для генотипирования.
3. Анализ фреймовых моделей из базы данных Promedia, направленный на выявление молекулярно-генетических механизмов патогенеза ряда социально-значимых заболеваний, включая первичную открыто-угольную глаукому, лимфедему, преэклампсию, гипертонию, астму, болезнь Паркинсона и гепатит С.
4. Предсказание метаболитов – потенциальных летучих биомаркеров ревматоидного артрита с использованием ассоциативных фреймовых моделей.
5. Поиск генов-кандидатов из числа участников фреймовых моделей, важных для развития коморбидного состояния астмы и гипертонии.

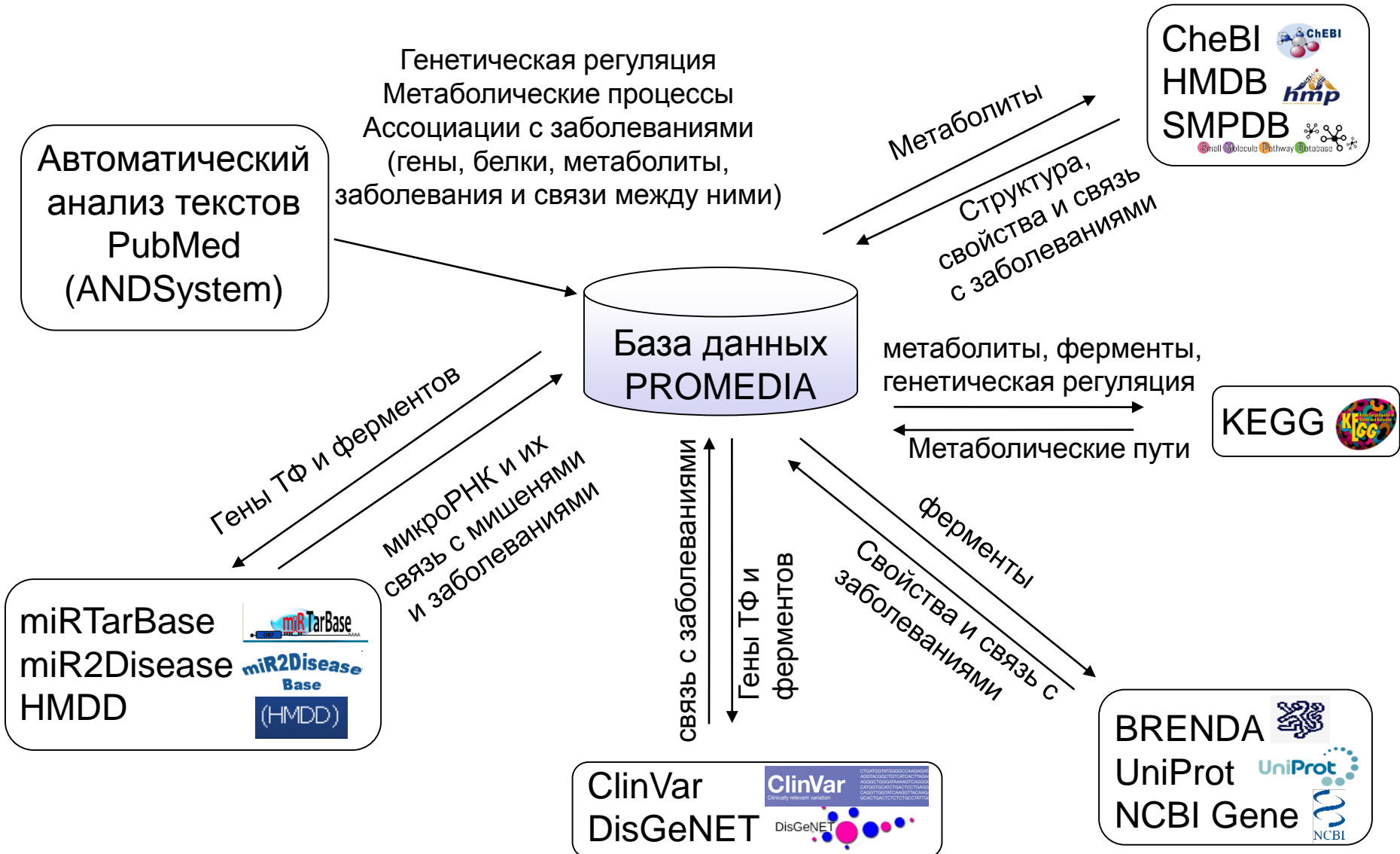
Схематичное представление связи генетической регуляции ферментативной реакции с заболеваниями с помощью фреймовых моделей

Фреймовые модели представляют собой паттерны в ассоциативных генных сетях, участниками которых являются ферменты, белки-регуляторы, транскрипционные факторы, микроРНК и метаболиты, имеющие связи с заболеваниями.



База данных фреймовых моделей Promedia

Доступна по адресу <http://www-bionet.sscs.ru/promedia/>



Статистика базы данных Promedia

Раздел	Основные информационные поля	Число записей
Метаболиты	Идентификатор и название	133378
	химическая формула	
	молекулярный вес	
	идентификаторы в базах данных	
Ферменты	Идентификатор и название	4229
	название гена, кодирующего фермент	
	идентификаторы в базах данных	
Транскрипционные факторы	Идентификатор и название	847
	идентификаторы в базах данных	
микроРНК	Идентификатор и название	2599
	идентификаторы в базах данных	
Заболевания	Идентификатор и название	16266
	идентификаторы в базах данных	
Взаимодействия	фермент-метаболит	54230
	регуляция транспорта метаболитов	6131
	регуляция экспрессии транскрипционными факторами	3462
	регуляция транспорта белков	4446
	регуляция стабильности белков	2250
	регуляция активности белков	11580
	микроРНК-мишень	265636
	метаболит-заболевание	296483
	белок-заболевание	235868
	микроРНК-заболевание	5084

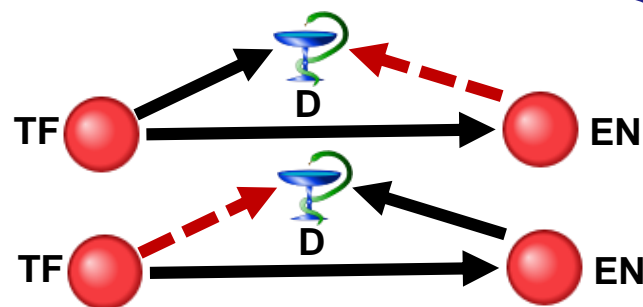
Анализ потенциальных транзитивных ассоциаций заболеваний во фреймовых моделях

Транзитивность подразумевает для элементов a, b, c из множества X выполнение отношений R , таких что если aRb и bRc , то выполняется aRc .

Сформулированы гипотезы о потенциальной транзитивности ассоциаций участников фреймовых моделей с заболеваниями:

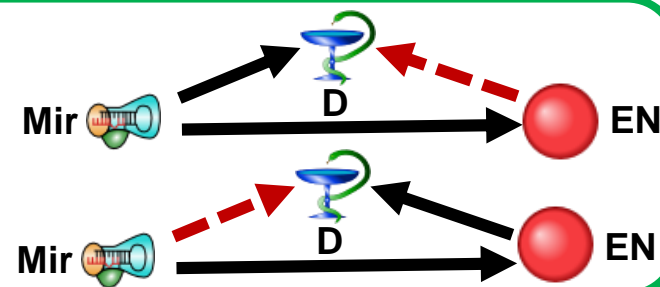
1. **(А)** Если некое заболевание D ассоциировано с транскрипционным фактором TF и TF ассоциирован с ферментом EN , тогда D также ассоциировано с EN .

(Б) Если некое заболевание D ассоциировано с ферментом EN и EN ассоциирован с транскрипционным фактором TF , тогда D также ассоциировано с TF .



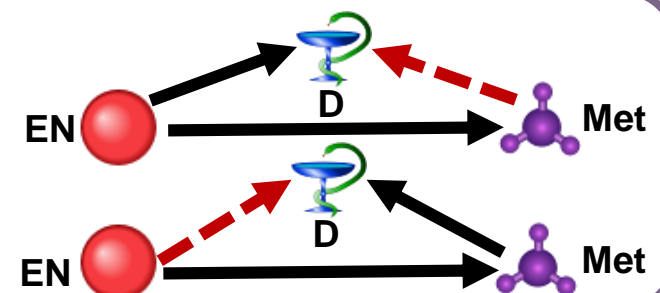
2. **(А)** Если некое заболевание D ассоциировано с микроРНК Mir и Mir ассоциирована с ферментом EN , тогда D также ассоциировано с EN .

(Б) Если некое заболевание D ассоциировано с ферментом EN и EN ассоциирован с микроРНК Mir , тогда D также ассоциировано с Mir .



3. **(А)** Если некое заболевание D ассоциировано с ферментом EN и EN ассоциирован с метаболитом Met , тогда D также ассоциировано с Met .

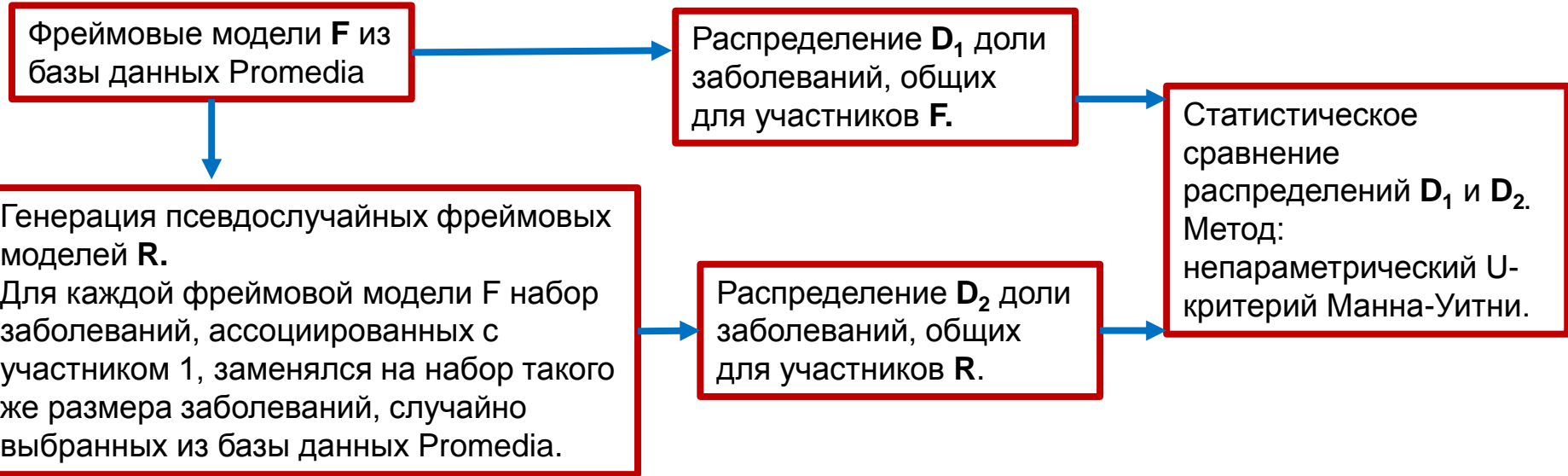
(Б) Если некое заболевание D ассоциировано с метаболитом Met и Met ассоциирован с ферментом EN , тогда D также ассоциировано с EN .



Анализ транзитивных ассоциаций заболеваний во фреймовых моделях

Анализ транзитивных ассоциаций заболеваний проводилась для фреймовых моделей 3 типов:

- 1) **Транскрипционный фактор** (участник 1) → **Фермент** (участник 2);
- 2) **Фермент** (участник 1) ↔ **Метаболит** (участник 2);
- 3) **МикроРНК** (участник 1) → **Фермент** (участник 2).

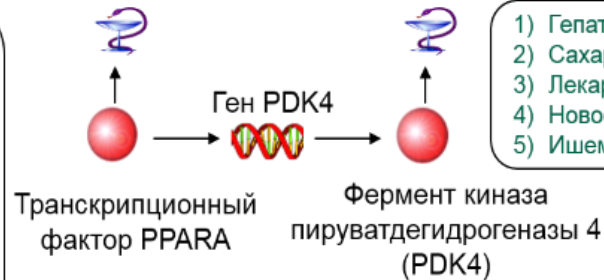


Пример фреймовой модели из базы данных Promedia, включающей транскрипционный фактор PPARA и фермент PDK4, которая участвовала в анализе транзитивных ассоциаций заболеваний.

133 заболевания

- 1) Гепатоцеллюлярная карцинома
- 2) Сахарный диабет 2 типа
- 3) Лекарственные поражения печени
- 4) Новообразования печени
- 5) Ишемическая болезнь сердца
- 6) Аденокарцинома легких
- 7) Аллергическая астма
- 8) Атеросклероз
- 9) Ревматоидный артрит
- 10) Рак молочной железы

5 общих заболеваний



5 заболеваний

- 1) Гепатоцеллюлярная карцинома
- 2) Сахарный диабет 2 типа
- 3) Лекарственные поражения печени
- 4) Новообразования печени
- 5) Ишемическая болезнь сердца

Статистическая значимость выполнения транзитивных ассоциаций во фреймовых моделях

Распределения D_1 и D_2 для фреймовых моделей типа «транскрипционный фактор-фермент».



Гипотеза	Число проанализированных фреймовых моделей	Среднее значение доли общих заболеваний для фреймовых моделей из Promedia (%)	Среднее значение общих заболеваний для псевдослучайных фреймовых моделей (%)	U-критерий Манна-Уитни, p-value
1. (A)	844	34.58	5.21	10^{-149}
1. (Б)	844	20.81	3.08	10^{-107}
2. (A)	69852	1.12	0.04	10^{-233}
2. (Б)	69852	2.77	1.29	10^{-198}
3. (A)	28512	3.88	0.49	10^{-102}
3. (Б)	28512	13.26	1.29	10^{-96}

- Анализ показал статистическую значимость выполнения во фреймовых моделях транзитивных ассоциаций с заболеваниями таких объектов, как транскрипционные факторы, микроРНК, ферменты и метаболиты.
- Среди автоматически построенных фреймовых моделей 73% не содержало ошибочных связей, а 27% моделей содержали хотя бы одну ошибочную связь. Точность оценивалась при ручном анализе 100 случайных фреймовых моделей. Таким образом, точность построенных моделей не уступает точности автоматического извлечения знаний в существующих мировых системах text-mining.

Поиск летучих метаболитов – потенциальных биомаркеров ревматоидного артрита

- Было реконструировано 20320013 фреймовых моделей, ассоциированных с ревматоидным артритом.
- Всего в данных моделях участвовало 18507 метаболитов.
- Из них потенциально летучими с молекулярной массой менее 200 г/моль были 885.
- Согласно информации из базы данных HMDB 198 метаболитов могут быть обнаружены в плазме крови.
- Чем ниже температура плавления вещества, тем с большей вероятностью оно является летучим. Среди 198 выявленных метаболитов, нами были отобраны 17 метаболитов, температура плавления которых ниже 0°C (температуры плавления воды).

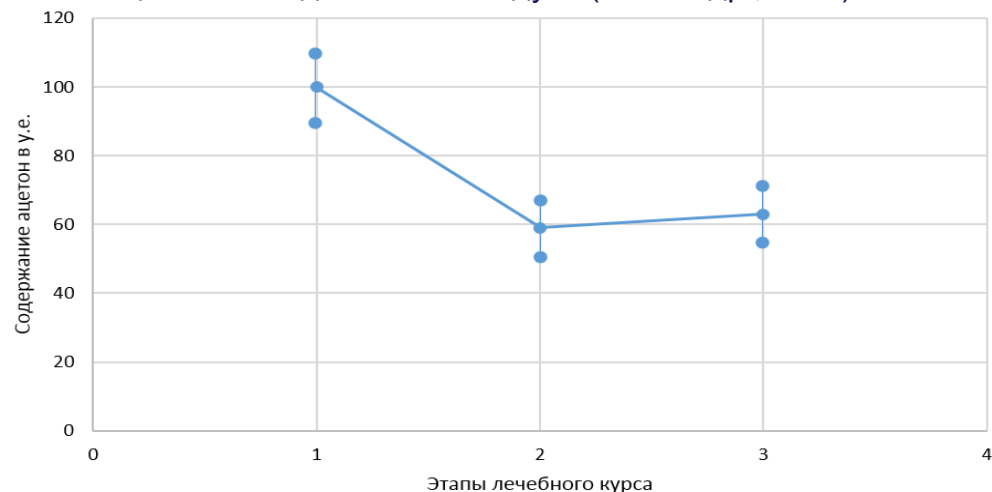
Метаболиты, предсказанные как потенциальные неинвазивные летучие биомаркеры ревматоидного артрита.

Метаболит	Идентификатор HMDB	Молекулярная масса (г/моль)	Температура плавления (°C)	Концентрация в крови в норме (микромоль/л)
оксид азота	HMDB03378	30.0061	-163.60	0.000012 +/- 0.000006
ацетальдегид	HMDB00990	44.0526	-123.00	1.0 +/- 0.2
метанол	HMDB01875	32.0419	-97.60	47.2 +/- 10.3
ацетон	HMDB01659	58.0791	-94.80	54.4 +/- 29.6
метиламин	HMDB00164	31.0571	-93.40	1.0 (0.37-4.0)
диметиламин	HMDB00087	45.0837	-92.20	20.18 (3.33-53.22)
формальдегид	HMDB01426	30.026	-92.00	13.3-19.3
D-лимонен	HMDB03375	136.234	-90.00	0.19 (0.02 - 2.40)
сероводород	HMDB03276	34.081	-85.49	37.6 (27.4-41.3)
аммиак	HMDB00051	17.0305	-77.70	13.0 - 51.0
пропиленгликоль	HMDB01881	76.0944	-60.00	22.3 +/- 3.3
углекислый газ	HMDB01967	44.0095	-56.50	21000-31000
угарный газ	HMDB01361	28.01	-56.50	72.0 +/- 25.0
пропионовая кислота	HMDB00237	74.0785	-20.70	0.9 +/- 1.2
хлорацетальдегид	HMDB13860	78.498	-16.30	<0.1
1,3-диаминопропан	HMDB00002	74.1249	-12.00	0.04 +/- 0.03
пероксид водорода	HMDB03125	34.0147	-0.43	10.5 +/- 3.6

Согласие предсказания потенциальных летучих биомаркеров ревматоидного артрита с экспериментальными данными

- В качестве метаболитов, наиболее перспективных для дальнейшей экспериментальной проверки, предсказаны оксид азота, ацетальдегид, метанол и ацетон, как имеющие наименьшую температуру плавления.
- В работе Thornadtsson et al., 2018 показано, что оксид азота является летучим биомаркером воспаления и его уровень значительно снижен в выдыхаемом воздухе пациентов с ревматоидным артритом.
- Среди четырех предложенных наиболее перспективных метаболитов наибольшая концентрация в крови (54.4 ± 29.6 микромоль/л), согласно базе данных HMDB, наблюдалась для ацетон.
- Исследование образцов выдыхаемого воздуха пациентов с ревматоидным артритом, выполненное Мошкиным М.П. и соавт. показало статистически значимое снижение концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе в ходе лечения (Сайк и др., 2011).
- В исследованиях Zabek et al., 2016 и Cheng et al., 2017 года была подтверждена возможность использования ацетона в качестве биомаркера при ревматоидном артрите. Было показано, что уровень ацетона у пациентов, страдающих данным заболеванием, повышен.

В ходе лечения при ревматоидном артрите наблюдалось статистически значимое ($p\text{-value} < 0.05$) снижение уровня ацетона в выдыхаемом воздухе (Сайк и др., 2011).

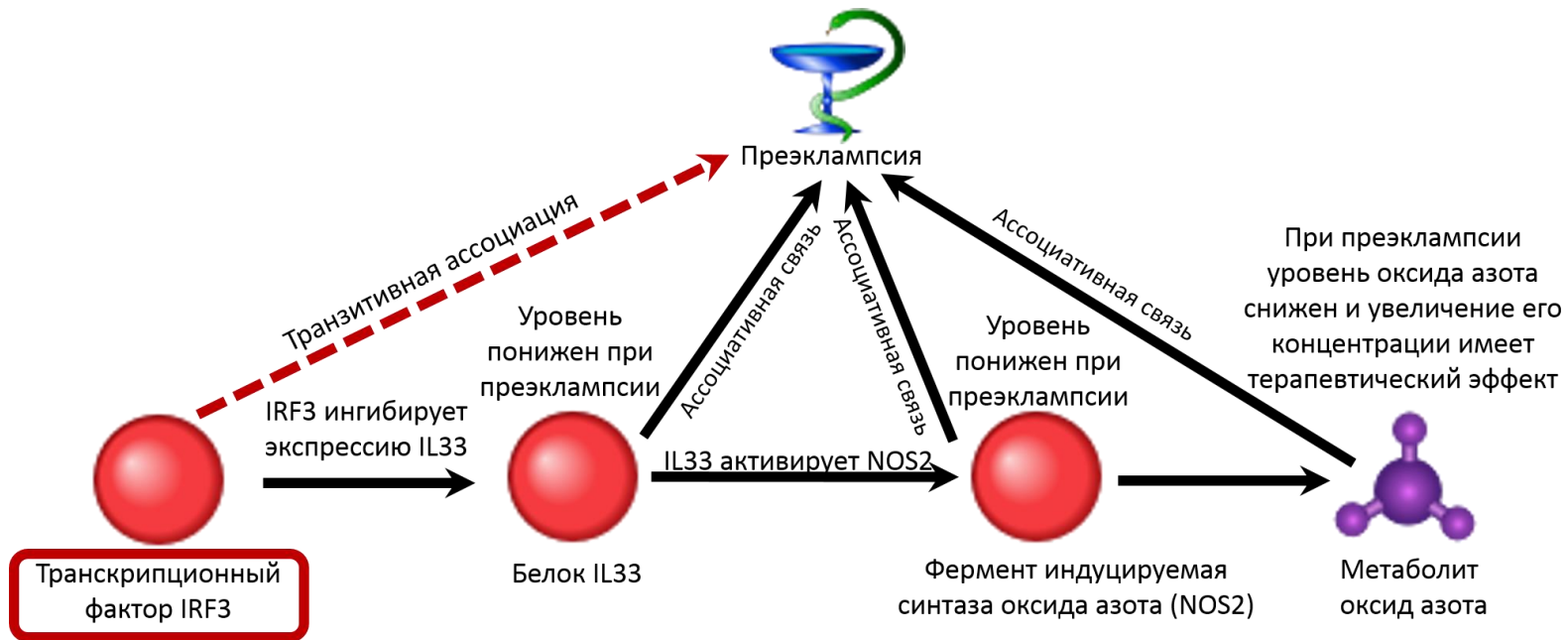


Выявление кандидатов-потенциальных маркеров ряда социально-значимых заболеваний на основе анализа фреймовых моделей

Были проанализированы более 200 тыс. фреймовых моделей, ассоциированных с первичной открыто-угольной глаукомой, лимфедемой, преэклампсией, гипертонией, астмой, болезнью Паркинсона и гепатитом С.

Рассматривались фреймовые модели F4, включающие в себя 3 участника, для которых были данные в литературе об их ассоциациях с анализируемым заболеванием, а также еще участника, для которого таких данных не было.

Пример фреймовой модели для преэклампсии



Модель включает транскрипционный фактор IRF3, белок IL33, фермент NOS2 и метаболит оксид азота.

Кандидат для экспериментальной проверки: **транскрипционный фактор IRF3.**

Кандидаты-потенциальных маркеров для 7 социально-значимых заболеваний, связанных с наибольшим числом фреймовых моделей

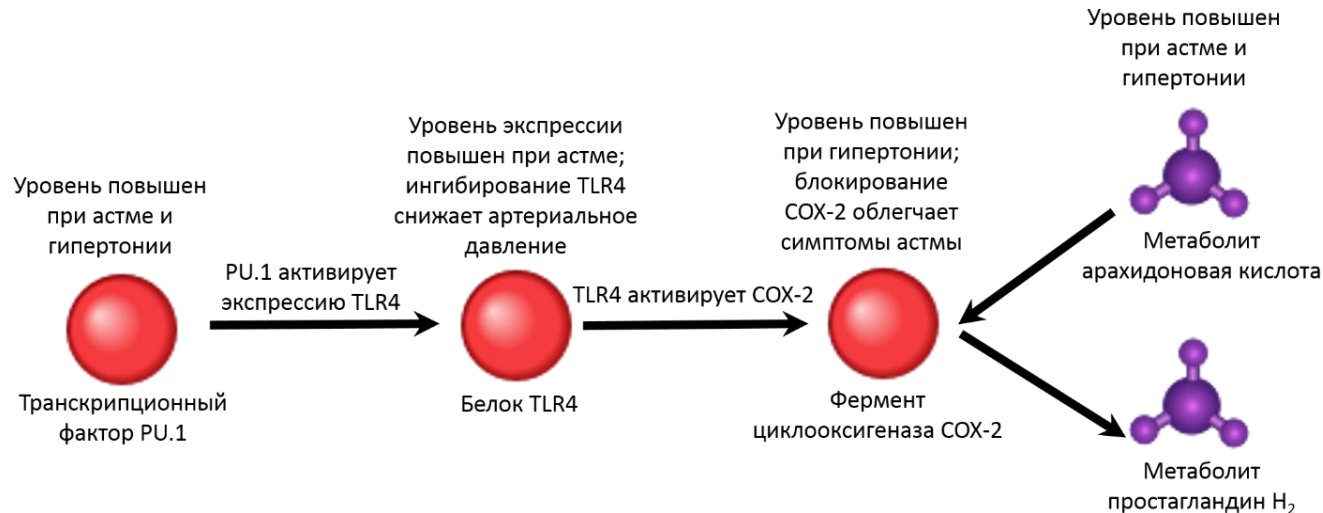
- **Первичная открыто-угольная глаукома**
Наибольшее число фреймовых моделей оказалось связано с метаболитом линолевая кислота.
- **Лимфедема**
микроРНК-451
- **Преэклампсия**
транскрипционным фактором IRF3
- **Гипертония**
транскрипционными факторами FOS, HIF1A и CREB3L1
- **Астма**
микроРНК-125a
- **Болезнь Паркинсона**
микроРНК-320
- **Гепатит С**
ферментом кальций-независимой фосфолипазой PNPLA8

Поиск генов – потенциальных кандидатов для генотипирования, ассоциированных с коморбидным состоянием астмы и гипертонии

Заболевания считаются коморбидными, если они наблюдаются у одного пациента одновременно значительно чаще, чем можно ожидать по случайным причинам (Пузырев, 2015). Коморбидность является одним из факторов, затрудняющих постановку диагноза многих заболеваний, а также снижающих эффективность лечения.

Учитывая сложность механизмов коморбидности в анализе применялся комплексный анализ ассоциативных генных сетей, включающий 10 критериев приоритезации (в том числе Endeavour и TopGene).

Пример фреймовой модели для коморбидного состояния астма/гипертония



Фреймовая модель, связанная с астмой и гипертонией, включающая транскрипционный фактор AUF1, белок IL-10, фермент синтазу оксида азота NOS2, метаболит-субстрат L-аргинин и метаболиты-продукты L-цитруллин и оксид азота.

Наиболее приоритетными генами-кандидатами оказались IL10, TLR4, CAT.

Выводы

1. Впервые с использованием методов автоматического анализа текстов научных публикаций и фактографических баз данных создана база данных фреймовых моделей Promedia, описывающих генетическую регуляцию метаболических процессов, ассоциированных с заболеваниями, в виде регуляторных паттернов в ассоциативных генных сетях, включающих ферменты, транскрипционные факторы, белки-транспортёры, белки-регуляторы активности/стабильности, микроРНК, метаболиты и заболевания. База данных включает более 700 млн фреймовых моделей для более 16 тысяч заболеваний.
2. Показана статистическая достоверность выполнения транзитивности ассоциаций заболеваний с объектами во фреймовых моделях (транскрипционными факторами, микроРНК, ферментами и метаболитами) при условии ассоциации соседей данных объектов во фреймовых моделях с рассматриваемыми заболеваниями. Выполнение этого отношения позволяет осуществлять планирование экспериментов по генотипированию, а также метаболическому профилированию заболеваний на основании информации о связи отдельно взятых участников фреймовых моделей с заболеваниями.
3. На основе анализа фреймовых моделей с использованием свойства транзитивности ассоциаций были предложены новые гены/белки, микроРНК и метаболиты, которые могут быть потенциально ассоциированы с рядом социально-значимых заболеваний: первичной открыто-угольной глаукомой (метаболит линолевая кислота), лимфедемой (микроРНК-451), преэклампсией (транскрипционный фактор IRF3), гипертонией (транскрипционные факторы FOS, HIF1A и CREB3L1), астмой (микроРНК-125a), болезнью Паркинсона (микроРНК-320) и гепатитом С (фермент PNPLA8).
4. Впервые на основе анализа транзитивных ассоциаций во фреймовых моделях, ассоциированных с ревматоидным артритом, предложено 17 метаболитов, включая ацетон, являющихся потенциальными летучими маркерами этого заболевания. Предсказание роли ацетона, как неинвазивного маркера ревматоидного артрита, согласуется с экспериментальными данными по изменению уровня ацетона в выдыхаемом воздухе пациентов.
5. Впервые на основе комплексного анализа ассоциативных генных сетей были предложены гены-кандидаты для генотипирования при коморбидных состояниях астмы/гипертонии, включая IL10, TLR4, CAT.

Положения, выносимые на защиту

1. Созданная база данных Promedia содержит фреймовые модели, описывающие генетическую регуляцию метаболических процессов, ассоциированных с заболеваниями, и позволяет проводить приоритизацию потенциальных биомаркеров заболеваний и кандидатов для генотипирования.
2. Оксид азота, ацетальдегид, метанол и ацетон имеют наибольший приоритет, согласно анализу фреймовых моделей, в качестве потенциальных биомаркеров для неинвазивной диагностики ревматоидного артрита.
3. Гены IL10, TLR4 и CAT имеют наибольший приоритет в качестве генов-кандидатов для генотипирования при коморбидных состояниях астмы/гипертонии.

Тезисы конференций

- 1) Сайк О. В., Деменков П. С., Иванисенко Т. В., Мошкин М. П., Иванисенко В. А. База данных химических соединений, имеющих потенциальное значение для неинвазивной диагностики заболеваний // В мире научных открытий. Красноярск. – 2010. – №. 4-14. – С. 102-103.
- 2) Сайк О. В., Деменков П. С., Иванисенко В. А. Promedia — база данных белков, генов, метаболитов, молекулярно-генетических путей, имеющих значение для разработки средств диагностики и лечения заболеваний // Наследственные болезни обмена веществ с поражением нервной системы: Сборник тезисов российского конгресса с международным участием – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2012. – С. 73-74.
- 3) Saik O.V., Demenkov P.S., Tiys E.S., Ivanisenko V.A. Analysis of hepatitis C associative networks // Международная научная конференция "Влияние научных исследований/ Wplyw badan naukowych", Быдгощ. – 2013. – С. 61-65.
- 4) Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. Analysis of RNAseq digital gene expression for expanding disease "associome" reconstructed based on information stored in databases // Международная конференция "Высокопроизводительное секвенирование в геномике", Новосибирск – 2013. – С. 87.
- 5) Сайк О.В., Деменков П.С., Мошкин М.П., Иванисенко В.А. Promedia — база данных, интегрирующая информацию о молекулярно-генетических путях, в которых участвуют летучие соединения – потенциальные биомаркеры заболеваний, имеющие значение для неинвазивной диагностики // Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл.авт., под ред. В.И. Покровского. – Т. 2 – М.: ООО "Издательство МБА". – 2014. – С. 369.
- 6) Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. Database of frame models of genetic regulation of the metabolic processes associated with diseases // INTERNATIONAL CONFERENCE Mathematical Modeling and High Performance Computing in Bioinformatics, Biomedicine and Biotechnology, MM-HPC-BBB-2014. Novosibirsk. – 2014. – С. 74.
- 7) Ivanisenko V.A., Saik O.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S. ANDsystem: associative network discovery system for automated literature mining in the area of biology // INTERNATIONAL CONFERENCE Mathematical Modeling and High Performance Computing in Bioinformatics, Biomedicine and Biotechnology, MM-HPC-BBB-2014. Novosibirsk. – 2014. – С. 38.
- 8) Saik O.V., Demenkov P.S., Konovalova O.S., Ponomareva M.N., Konovalova N.A., Kolchanov N.A., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Associative networks of glaucoma and apoptosis // The tenth international conference on bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology. Novosibirsk. – 2016. – С. 265.
- 9) Saik O.V., Demenkov P.S., Konovalova O.S., Konovalova N.A., Kolchanov N.A., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Reconstruction of gene networks associated with primary open-angle glaucoma by andsystem // БЕЛЯЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ, Международная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева. Новосибирск. – 2017. – С. 230.
- 10) Усманов Д.Б., Сайк О.В., Нимаев В.В. Интеллектуальный анализ данных в поиске новых мишеней патогенеза лимфедемы // Трансляционная медицина. – 2017. – Приложение № 3. – С. 39.
- 11) Сайк О.В., Деменков П.С., Иванисенко В.А. Проверка выполнения свойства транзитивности в фреймовых моделях, описывающих связь генетической регуляции метаболических процессов с заболеваниями // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке: сб. ст. по матер. XVI междунар. науч.-пр. конф. № 7(16). Новосибирск: СибАК 2018. – С. 5-10.

Публикации по теме диссертации:

1. Сайк О.В., Мошкин М.П., Балдин М.Н., Грузнов В.М., Козлов В.А., Самороков С.Н., Деменков П.С., Иванисенко В.А., Колчанов Н.А. PROMEDIA–база данных химических соединений, потенциальных биомаркеров заболеваний, имеющих значение для неинвазивной диагностики // **Математическая биология и биоинформатика**. – 2011. – Т. 6. – №. 2. – С. 250-263.
2. Ivanisenko V. A., Saik O. V., Ivanisenko N. V., Tiys E. S., Ivanisenko T. V., Demenkov P. S., Kolchanov N. A. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // **BMC systems biology**. – 2015. – Т. 9. – №. 2. – С. S2. **Impact factor: 2.303**.
3. Glotov A.S., Tiys E.S., Vashukova E.S., Pakin V.S., Demenkov P.S., Saik O.V., Ivanisenko T.V., Arzhanova O.N., Mozgovaya E.V., Zainulina M.S., Kolchanov N.A., Baranov V.S., Ivanisenko V.A. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome) // **BMC systems biology**. – 2015. – Т. 9. – №. S-2. – С. S4. **Impact factor: 2.303**.
4. Saik O. V., Ivanisenko T. V., Demenkov P. S., Ivanisenko V. A. Interactome of the hepatitis C virus: Literature mining with ANDSystem // **Virus research**. – 2015. – Т. 218. – С. 40-48. **Impact factor: 2.67**.
5. Сайк О.В., Коновалова Н.А., Деменков П.С., Иванисенко Н.В., Иванисенко Т.В., Иванощук Д.Е., Пономарева М.Н., Коновалова О.С., Подколотная О.А., Лаврик И.Н., Колчанов Н.А., Иванисенко В.А. Молекулярно-генетические механизмы взаимодействия процессов ответа клетки на механический стресс и нейронального апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме // **Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2016. – Т. 20. – №. 6. – С. 840-847.
6. Saik O. V., Konovalova N. A., Demenkov P. S., Ivanisenko T. V., Petrovskiy E. D., Ivanisenko N. V., Ivanoshchuk D.E., Ponomareva M.N., Konovalova O.S., Lavrik I.N., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. Molecular associations of Primary Open-Angle Glaucoma with potential comorbid diseases (POAG-associome) // **Biotecnología Aplicada**. – 2016. – Т. 33. – №. 3. – С. 3201-3206. **Impact factor: 0.16**.
7. Янкина М.А., Сайк О.В., Деменков П.С., Хуснутдинова Э.К., Рogaев Е.И., Лаврик И.Н., Иванисенко В.А. Анализ взаимодействия генов нейронального апоптоза в ассоциативной генной сети болезни Паркинсона // **Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2018. – Т. 22. – №. 1. – С. 153-160.
8. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofestaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks // **BMC medical genomics**. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 15. **Impact factor: 3.766**.

Другие публикации в рецензируемых журналах:

1. Иванисенко Т.В., Сайк О.В., Деменков П.С., Хлесткин В.К., Хлесткина Е.К., Колчанов Н.А., Иванисенко В.А. База знаний SOLANUM TUBEROSUM: раздел по молекулярно-генетической регуляции метаболических путей//**Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2018. – Т. 22. – №. 1. – С. 8-17.
2. Sherstyuk VV, Medvedev SP, Elisaphenko EA, Vaskova EA, Ri MT, Vyatkin YV, Saik OV, Shtokalo DN, Pokushalov EA, Zakian SM. Genome-wide profiling and differential expression of microRNA in rat pluripotent stem cells//**Scientific reports**. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 2787. **Impact factor: 4.259**
3. Chernyi V.S., Tarasova P.V., Kozlov V.V., Saik O.V., Kushlinskiy N.E., Gulyaeva L.F. Search of MicroRNAs Regulating the Receptor Status of Breast Cancer In Silico and Experimental Confirmation of Their Expression in Tumors // **Bulletin of experimental biology and medicine**. – 2017. – Т. 163. – №. 5. – С. 655-659.
4. Сайк, О. В., Деменков, П. С., Иванисенко, Т. В., Колчанов, Н. А., & Иванисенко, В. А.. Разработка методов автоматического извлечения знаний из текстов научных публикаций для создания базы знаний Solanum tuberosum // **Сельскохозяйственная биология**. – 2017. – Т. 52. – №. 1.
5. Брагин, А. О., Сайк, О. В., Чадаева, И. В., Деменков, П. С., Маркель, А. Л., Орлов, Ю. Л., ... & Иванисенко, В. А. Роль генов апоптоза в контроле агрессивного поведения, выявленная с помощью комбинированного анализа ассоциативных генных сетей, экспрессионных и геномных данных по серым крысам с агрессивным поведением // **Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2018. – Т. 21. – №. 8. – С. 911-919.
6. Ignatieva E.V., Afonnikov D.A., Saik O.V., Rogaev E.I., Kolchanov N.A. A compendium of human genes regulating feeding behavior and body weight, its functional characterization and identification of GWAS genes involved in brain-specific PPI network // **BMC genetics**. – 2016. – Т. 17. – №. 3. – С. 158. **Impact factor: 2.489**
7. Laurent, G. S., Vyatkin, Y., Antonets, D., Ri, M., Qi, Y., Saik, O., ... & Lassmann, T. Functional annotation of the vlinc class of non-coding RNAs using systems biology approach // **Nucleic acids research**. – 2016. – Т. 44. – №. 7. – С. 3233-3252. **Impact factor: 10.162**
8. Popik, O. V., Ivanisenko, T. V., Saik, O. V., Petrovskiy, E. D., Lavrik, I. N., & Ivanisenko, V. A.. NACE: a web-based tool for prediction of intercompartmental efficiency of human molecular genetic networks // **Virus research**. – 2016. – Т. 218. – С. 79-85. **Impact factor: 2.67.**
9. Rozanov, A. S., Ivanisenko, T. V., Bryanskaya, A. V., Shekhovtsov, S. V., Logacheva, M. D., Saik, O. V., ... & Peltek, S. E.. Bioinformatics analysis of the genome of Geobacillus stearothermophilus 22 Strain isolated from the Garga hot spring, Baikal Region // **Russian Journal of Genetics: Applied Research**. – 2014. – Т. 4. – №. 4. – С. 267-272.
10. Petrovskiy, E. D., Saik, O. V., Tiys, E. S., Lavrik, I. N., Kolchanov, N. A., & Ivanisenko, V. A. Prediction of tissue-specific effects of gene knockout on apoptosis in different anatomical structures of human brain // **BMC genomics**. – 2015. – Т. 16. – №. 13. – С. S3. **Impact factor: 4.34**
11. Popik, O. V. E., Saik, O. V., Petrovskiy, E. D., Sommer, B., Hofestädt, R., Lavrik, I. N., & Ivanisenko, V. A. Analysis of signaling networks distributed over intracellular compartments based on protein-protein interactions // **BMC genomics**. – 2014. – Т. 15. – №. 12. – С. S7. **Impact factor: 4.34**
12. Ivanisenko, N., V Tregubchak, T., V Saik, O., A Ivanisenko, V., & N Shchelkunov, S.. Exploring interaction of TNF and orthopoxviral CrmB protein by surface plasmon resonance and free energy calculation // **Protein and peptide letters**. – 2014. – Т. 21. – №. 12. – С. 1273-1281. **Impact factor: 1.046**
13. Moshkin, M. P., Akulov, A. E., Petrovski, D. V., Saik, O. V., Petrovskiy, E. D., Savelov, A. A., & Koptjug, I. V.. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolic shifts induced by acute administration of 2-deoxy-d-glucose and lipopolysaccharides // **NMR in Biomedicine**. – 2014. – Т. 27. – №. 4. – С. 399-405. **Impact factor: 2.91**
14. Розанов, А. С., Иванисенко, Т. В., Брянская, А. В., Шеховцов, С. В., Логачева, М. Д., Сайк, О. В., ... & Пельтек, С. Е. БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНОМА ШТАММА Geobacillus stearothermophilus 22, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ГОРЯЧЕГО ИСТОЧНИКА ГАРГА (ПРИБАЙКАЛЬЕ) // **Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2015. – Т. 17. – №. 4/1. – С. 659-665.
15. Ри М. Т., Хайрулин С. С., Сайк О. В. Математическая модель регуляторного контура Rob, MarR и MarA генной сети Escherichia coli // **Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки**. – 2013. – Т. 155. – №. 3.
16. Иванисенко, Н. В., Трегубчак, Т. В., Сайк, О. В., Иванисенко, В. А., Щелкунов, С. Н., & Колчанов, Н. А. . Молекулярные механизмы взаимодействия белков CrmB вируса оспы коров и вируса натуральной оспы с фактором некроза опухолей человека // **Математическая биология и биоинформатика**. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. 467-479.
17. Мошкин М.П., Акулов А.Е., Петровский Д.В., Сайк О.В., Петровский Е.Д., Савелов А.А., Коптюг И.В. Магнитно-резонансная спектроскопия метаболических изменений в мозге мышей при введении 2-дезоксид-глюкозы и липополисахарида // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2012. – Т. 98. – №. 10. – С. 1264-1273.

Благодарности

- научному руководителю к.б.н. Владимиру Александровичу **Иванисенко**
- к.т.н. Павлу Сергеевичу **Деменкову**
- академику, д.б.н. Николаю Александровичу **Колчанову**
- д.б.н. Михаилу Павловичу **Мошкину**
- академику, д.м.н. **Козлову В.А., Саморокову С.Н., Балдину М.Н.,** член-корреспонденту РАН **Грузнову В.М.** и профессору д.м.н. **Досенко В.Е.** за предоставленные экспериментальные данные
- Юрию Викторовичу **Вяткину**
- к.б.н. Денису Викторовичу **Антонцу**
- к.ф.-м.н. Дмитрию Николаевичу **Штокало**
- к.б.н. Евгении Владимировне **Долговой** за ценные замечания
- к.б.н. Елене Васильевне **Игнатъевой** за рецензирование работы
- к.б.н. Максиму Владимировичу **Стручалину** за рецензирование работы
- д.б.н. Виталию Александровичу **Лихошваю** за ценные замечания
- д.б.н. Михаилу Павловичу **Пономаренко** за ценные замечания
- Николаю Леонтьевичу **Подколодному** за ценные замечания

Спасибо за внимание!