

На правах рукописи



ГАВРИЛЕНКО МАРИЯ МИХАЙЛОВНА

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ В ПАТОГЕНЕТИКЕ ЗАДЕРЖКИ
РОСТА ПЛОДА**

1.5.7 Генетика

3.3.3 Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», в Научно-исследовательском институте медицинской генетики, г. Томск.

Научные руководители:

академик РАН
доктор биологических наук
профессор
Степанов Вадим Анатольевич

кандидат медицинских наук
Трифорова Екатерина Александровна

Официальные оппоненты:

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, заведующий (г. Томск)

Шахтшнейдер Елена Владимировна, доктор медицинских наук, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ведущий научный сотрудник (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «___» _____ 202_ года в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, Московский тракт, д. 3, Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского НИМЦ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <https://www.tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Назаренко Мария Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Актуальной задачей современной медицины является углубленное изучение молекулярных механизмов заболеваний, лежащих в основе неблагоприятных исходов беременности и определяющих состояние здоровья человека на протяжении всей жизни. Особое значение в этом контексте приобретает исследование регуляторных процессов на уровне транскриптома, поскольку именно они опосредуют адаптацию клеток к изменяющимся условиям внутриутробной среды и вносят вклад в формирование патологических состояний при осложненном течении беременности.

Альтернативный сплайсинг (АС) является одним из ключевых механизмов посттранскрипционной регуляции, обеспечивающим разнообразие транскриптома и приводящим к изменению качественного состава протеома за счет синтеза белковых изоформ с различными функциональными свойствами [Marasco L.E. et al., 2023; Wright C.J. et al., 2022]. АС может приводить к образованию различных изоформ мРНК, кодирующих белки с модифицированными доменами и измененными функциональными свойствами, обеспечивая пластичность и вариативность сигнальных и метаболических путей клетки. Несмотря на то, что к настоящему времени описана роль АС в развитии некоторых многофакторных состояний [Biamonti G. et al., 2021; Hasimbegovic E. et al., 2021; Zhang Y. et al., 2021], механизмы данного наблюдения остаются недостаточно изученными. Для акушерских заболеваний существуют единичные работы зарубежных исследователей, касающихся роли альтернативного сплайсинга в патологии беременности, тогда как в российской научной среде данное направление фактически не представлено [Majewska M. et al., 2019; Ruano C.S.M. et al., 2021].

Задержка роста плода (ЗРП) является одной из наиболее значимых акушерских патологий, оказывающих серьезное влияние как на исход беременности, так и на дальнейшее здоровье ребенка [Коптеева Е.В. и др., 2023]. Данное патологическое состояние входит в число ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, увеличивает потребность новорожденных в интенсивной терапии и специализированной медицинской помощи в раннем постнатальном периоде. Это влечет за собой значительные затраты системы здравоохранения и оказывает долговременное социальное воздействие на семьи и общество в целом. В долгосрочной перспективе ЗРП снижает потенциал здоровья нации: такие дети имеют повышенный риск отставания в нейропсихическом развитии, ухудшения когнитивных функций, а во взрослом возрасте – предрасположенность к метаболическому синдрому, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарному диабету 2 типа [Волочаева М.В. и др., 2025; Николаенков И.П. и др., 2024; Armengaud J.B. et al., 2021; Sharma D. et al., 2016].

Несмотря на значительный прогресс в области перинатальной медицины, на сегодняшний день не существует единой и общепринятой концепции, объясняющей механизмы развития ЗРП, что обусловлено ее многофакторной природой. Накапливаются данные о влиянии генетических, материнских, фетальных и средовых детерминант, однако степень их вклада и характер взаимодействий остаются недостаточно определенными [Волочаева М.В. и др., 2021; Посисеева Л.В. и др., 2021; Солдатова Е.Е. и др., 2022]. Наиболее убедительные данные подтверждают ключевую роль плацентарных нарушений, которые занимают ведущее место в патогенезе заболевания [Горюнова А.Г. и др., 2016;

Орлов А.В. и др., 2017; Шелаева Е.В. и др., 2025]. Нарушения процессов плацентации, в том числе недостаточная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий миометрия, во многом обусловленные нарушением функций децидуальных клеток (ДК), напрямую связаны с ограничением доставки кислорода и питательных веществ к эмбриону, формируя состояние хронической внутриутробной гипоксии [Ларина Е.Б. и др., 2013; Brosens I. et al., 2011; 2019]. Однако молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе задержки роста плода, до сих пор остаются изученными фрагментарно, особенно на уровне посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, включая процессы альтернативного сплайсинга. Кроме того, современные данные указывают на то, что ЗРП не является однородной нозологической формой, а представляет собой гетерогенное состояние, что требует изучения его различных клинических форм для более глубокого понимания патогенеза [Липатов И.С. и др., 2021; Gong S. et al., 2021].

В связи с этим все более востребованными становятся работы в области медицинской патогенетики, под которым понимают изучение наследственных механизмов развития патологических признаков и путей превращения «аномального» генома в фенотип болезни [Пузырев В.П., 2015]. Применение этой концепции к ЗРП позволяет рассматривать заболевание не только как клинический синдром, но и как результат сложного взаимодействия генетических, эпигенетических и транскриптомных процессов, включая альтернативный сплайсинг, что находит отражение и на популяционном уровне.

Особый интерес представляет анализ результатов эпидемиологических данных, свидетельствующих о выраженных этно-территориальных различиях в частоте встречаемости задержки роста плода. Так, в африканских популяциях ЗРП диагностируется у 15,1% женщин, тогда как минимальная частота зарегистрирована у латиноамериканцев – 11,3% [Ananth C.V. et al., 2002; Bryant A.S. et al., 2010; Kramer M.S. et al., 2006]. Эти различия могут отражать вариабельность аллельных вариантов, вовлеченных в регуляцию плацентарных процессов, а также историческое действие естественного отбора, направленного на адаптацию репродуктивных функций к различным экологическим и демографическим условиям, что напрямую определяют выживаемость потомства и продолжение рода. Так были обнаружены как общепопуляционные, так и специфичные сигналы действия направленного естественного отбора на различные гены, которые играют важную роль в сперматогенезе и оплодотворении в популяциях Африки, Европы и Азии [Schaschl H. et al., 2020]. Некоторые из этих генов участвуют в регуляции экспрессии и альтернативного сплайсинга, что потенциально связывает действие отбора с вариабельностью паттернов альтернативного сплайсинга и предрасположенностью к репродуктивным патологиям.

Таким образом, анализ роли альтернативного сплайсинга при патологии беременности является крайне актуальным направлением, так как открывает новые перспективы в понимании патогенеза задержки роста плода и может стать основой для поиска прогностических маркеров и терапевтических подходов, направленных на снижение бремени данного осложнения беременности.

Степень научной разработанности темы исследования. Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов альтернативного сплайсинга, основное внимание научного сообщества до настоящего времени сосредоточено на таргетных

исследованиях отдельных генов-кандидатов, как правило, в рамках ограниченного количества заболеваний. Полнотранскриптомные подходы к анализу сплайсинга, включающие оценку глобальных паттернов альтернативных изоформ мРНК, начали активно внедряться лишь с развитием высокопроизводительных методов секвенирования и преимущественно в области онкологии, а также нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ базы данных PubMed на сегодняшний день выявил 17 публикаций, посвященных роли альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода, 16 из которых являются экспериментальными, а одна – обзорной [Kanbay M. et al., 2024]. Однако только в одной из работ проведен полнотранскриптомный анализ на основе данных секвенирования РНК [Majewska M. et al., 2019], в другой использованы высокоплотные микрочипы для оценки экспрессии и вариабельности изоформ [Ruano C.S.M. et al., 2021], а третья посвящена функциональной оценке конкретного гена-кандидата *PPP1R12A*, предположительно вовлеченного в развитие задержки роста плода [Frew E. et al., 2024]. Оставшиеся исследования в основном сфокусированы на описании генетических синдромов, ассоциированных с ЗРП, или других акушерских патологий (малый для гестационного возраста плод, преэклампсия, спонтанные аборт). Критически важным является отсутствие исследований на однородных клеточных популяциях, особенно децидуальных клетках, что существенно ограничивает интерпретацию существующих данных и оставляет ключевые патогенетические вопросы без ответа. Все это подчеркивает, что исследования в данной области носят фрагментарный характер, оставляя широкий спектр вопросов открытыми.

Таким образом, остается очевидным существенный дефицит исследований, направленных на изучение глобальных изменений в паттернах альтернативного сплайсинга в плацентарной ткани при задержке роста плода, в том числе в разрезе ее клеточного состава, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: установить роль альтернативного сплайсинга генов, экспрессирующихся в децидуальных клетках плаценты, в молекулярных механизмах задержки роста плода.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать события альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности и задержке роста плода.
2. Выявить особенности альтернативного сплайсинга генов и сигнальных путей при задержке роста плода.
3. Провести анализ дифференциального сплайсинга мРНК генов децидуальных клеток плаценты в группах пациенток с физиологической беременностью и задержкой роста плода.
4. Установить закономерности изменений профиля альтернативного сплайсинга генов децидуальных клеток плаценты, определяющих тяжесть течения задержки роста плода.
5. Оценить роль естественного отбора в формировании профиля альтернативного сплайсинга, ассоциированного с задержкой роста плода, в современных популяциях человека.

Научная новизна исследования. Впервые комплексно охарактеризован полнотранскриптомный ландшафт событий альтернативного сплайсинга, ассоциированных с задержкой роста плода. Показано, что ЗРП сопровождается увеличением количества событий АС по сравнению с физиологической беременностью. Установлены специфичные альтернативно сплайсированные гены при изолированной и сочетанной формах ЗРП, а также выявлены кластеры общих генов, задействованных в ключевых биологических процессах. Впервые идентифицированы дифференциально сплайсированные гены (ДСГ), характеризующие физиологическую беременность, изолированную и сочетанную ЗРП, и выделены патогенетически значимые процессы, включая изменение сигнальных путей PI3K-Akt и Wnt, клеточного цикла, регуляции ГТФаз и организации цитоскелета. Определены различия в спектре альтернативного сплайсинга между выраженной и умеренной ЗРП, свидетельствующие о вовлеченности процессов апоптоза, аутофагии и клеточного гомеостаза в развитие тяжелой формы заболевания. Принципиально новым являются результаты, связанные с изучением действия естественного отбора на гены, дифференциально сплайсированные при задержке роста плода, задействованные в процессах регуляции клеточного цикла, ремоделирования хроматина, иммунного ответа и организации цитоскелета, что подчеркивает их потенциальную эволюционную и патогенетическую значимость.

Теоретическая и практическая значимость. Получены новые сведения фундаментального характера о роли альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода. Впервые охарактеризован ландшафт событий альтернативного сплайсинга децидуальных клеток плаценты при физиологической беременности и задержке роста плода, что позволило выделить как специфичные, так и общие гены и биологические процессы, ассоциированные с данной патологией, связывая изменения в механизмах альтернативного сплайсинга с нарушениями апоптоза, метаболизма, регуляции сигнальных путей и клеточного цикла. Включение анализа популяционно-генетических тестов в исследование транскриптомных данных позволило впервые продемонстрировать связь сигналов естественного отбора с генами, вовлеченными в развитие ЗРП, что открывает новые перспективы для понимания эволюционных основ репродуктивных нарушений.

Выявленные ДСГ потенциально могут служить молекулярными маркерами для стратификации форм ЗРП. Полученные данные создают основу для разработки диагностических панелей, направленных на раннее выявление риска ЗРП, а также для поиска новых терапевтических мишеней, связанных с нарушением ключевых сигнальных путей и регуляции клеточного цикла. Использование популяционно-генетического анализа позволяет учитывать этническую и популяционную специфику генетической предрасположенности к развитию данной патологии, что имеет значение для персонализированной медицины и более точного прогнозирования риска акушерских осложнений.

Методология и методы исследования. В работе использовались современные методы клинической диагностики, высокотехнологичный метод получения децидуальных клеток с помощью лазерной микродиссекции препаратов децидуальной ткани, передовые методы молекулярно-генетического анализа и статистической обработки данных.

Молекулярно-генетические методы настоящего исследования включали в себя выделение РНК, синтез библиотек для секвенирования, массовое параллельное секвенирование полных транскриптомов децидуальных клеток плаценты, проведение автоматического гель-электрофореза молекул РНК и кДНК, ПЦР в режиме реального времени. Биоинформатический и статистический анализ данных секвенирования и последующая обработка полученных транскриптов проводились с применением современных инструментов для интерпретации данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. При задержке роста плода в транскриптом децидуальных клеток плаценты наблюдаются значимые изменения ландшафта альтернативного сплайсинга по сравнению с физиологической беременностью.
2. Альтернативный сплайсинг выступает в качестве важного патогенетического фактора задержки роста плода: более 28% выявленных событий альтернативного сплайсинга наблюдаются только у пациенток с задержкой роста плода. Гены, в которых идентифицированы указанные события, связаны с регуляцией апоптоза, ответом на цитокиновую стимуляцию и процессингом матричной РНК.
3. Изолированная и сочетанная формы задержки роста плода характеризуются как общностью, так и специфичностью паттернов альтернативного сплайсинга, а также ассоциированными с ними патогенетическими путями.
4. Дифференциально сплайсированные гены при выраженной и умеренной формах задержки роста плода сверхпредставлены в процессах морфогенеза, организации пероксисом и лизосом, сигнального пути SMAD и ремоделирования хроматина.
5. Дифференциально сплайсированные гены, для которых обнаружены сигналы отбора в двух и более метапопуляциях, играют роль в формировании фенотипических признаков, отражающих нарушения краниофасциального развития, опорно-двигательного аппарата и развития нервной системы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность результатов, полученных в настоящем исследовании, обеспечивается применением современных методов и технологий (лазерная микродиссекция, РНК-секвенирование, ПЦР в режиме реального времени), привлечением внешних данных из открытых источников и баз данных (GTEx, PopHuman, «1000 геномов»), а также с использованием релевантных методов математической статистики и биоинформатики при соблюдении необходимых требований к условиям их применения.

Апробация материалов диссертации. Основные результаты исследования были представлены для обсуждения на Всероссийском конгрессе молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск – 2022); Международной конференции Европейского общества генетики человека (онлайн-участие, Вена – 2022, Глазго – 2023); конференции «Высокопроизводительное секвенирование в геномике (HSG-2022)» (Новосибирск – 2022); XIII научной конференции «Генетика человека и патология» (Томск – 2022); 14-й Международной школе молодых ученых «Системная Биология и Биоинформатика» (Новосибирск – 2023); Международном Конгрессе «VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы»

(Саратов – 2024); 14-й Международной Мультиконференции «Биоинформатика регуляции и структуры геномов / системная биология» (Новосибирск – 2024); IX Всероссийском молодежном научном форуме «Наука будущего – наука молодых» (Самара – 2024); XXII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск – 2025); XI Съезде Российского общества медицинских генетиков с международным участием (Санкт-Петербург – 2025); XIV научно конференции «Генетика человека и патология» (Томск – 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии», посвященной 90-летию со дня рождения академика РАН Михаила Андреевича Медведева (Томск – 2025).

Личный вклад автора. Работа выполнена в лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Основные результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и планировании исследования, формулировании его цели и задач. Им лично выполнены поиск и изучение литературы по тематике диссертации, экспериментальный блок работ, биоинформатический анализ и статистическая обработка полученных данных. Автором самостоятельно и в соавторстве подготовлены тезисы докладов и рукописи статей.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, из них 14 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 5 статей в сборниках материалов конференций, 15 тезисов в материалах отечественных и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, четырех приложений. Работа проиллюстрирована 48 рисунками и 6 таблицами. Библиографический указатель содержит 427 источников, из них 18 отечественных и 409 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение настоящего исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол №13 от 15.11.2021 г.). От каждого из включенных в исследование участников получено информированное добровольное согласие. Когорта обследованных состояла из 8 женщин с физиологической беременностью (ФБ), 13 женщин с изолированной ЗРП (из них, выраженная ЗРП, N=8; умеренная ЗРП, N=5), 11 женщин с ЗРП в сочетании (сЗРП) с преэклампсией (ПЭ) и преждевременными родами (ПР) – из них: ПР+ЗРП выраженная, N=7; ПР+ПЭ+ЗРП умеренная, N=2; ПР+ПЭ+ЗРП выраженная, N=1; ПЭ+ЗРП умеренная, N=1. Группы были сопоставимы по основным клиническим и антропометрическим характеристикам. Также не установлено различий по наличию сопутствующих

соматических заболеваний (анемии, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, ожирение, заболевания мочевыделительной системы).

Дизайн работы включал в себя несколько экспериментальных блоков: сбор образцов плацентарной ткани, получение изолированных децидуальных клеток, выделение тотальной РНК, синтез библиотек, массовое параллельное секвенирование, валидацию методом ПЦР в режиме реального времени (Рисунок 1).

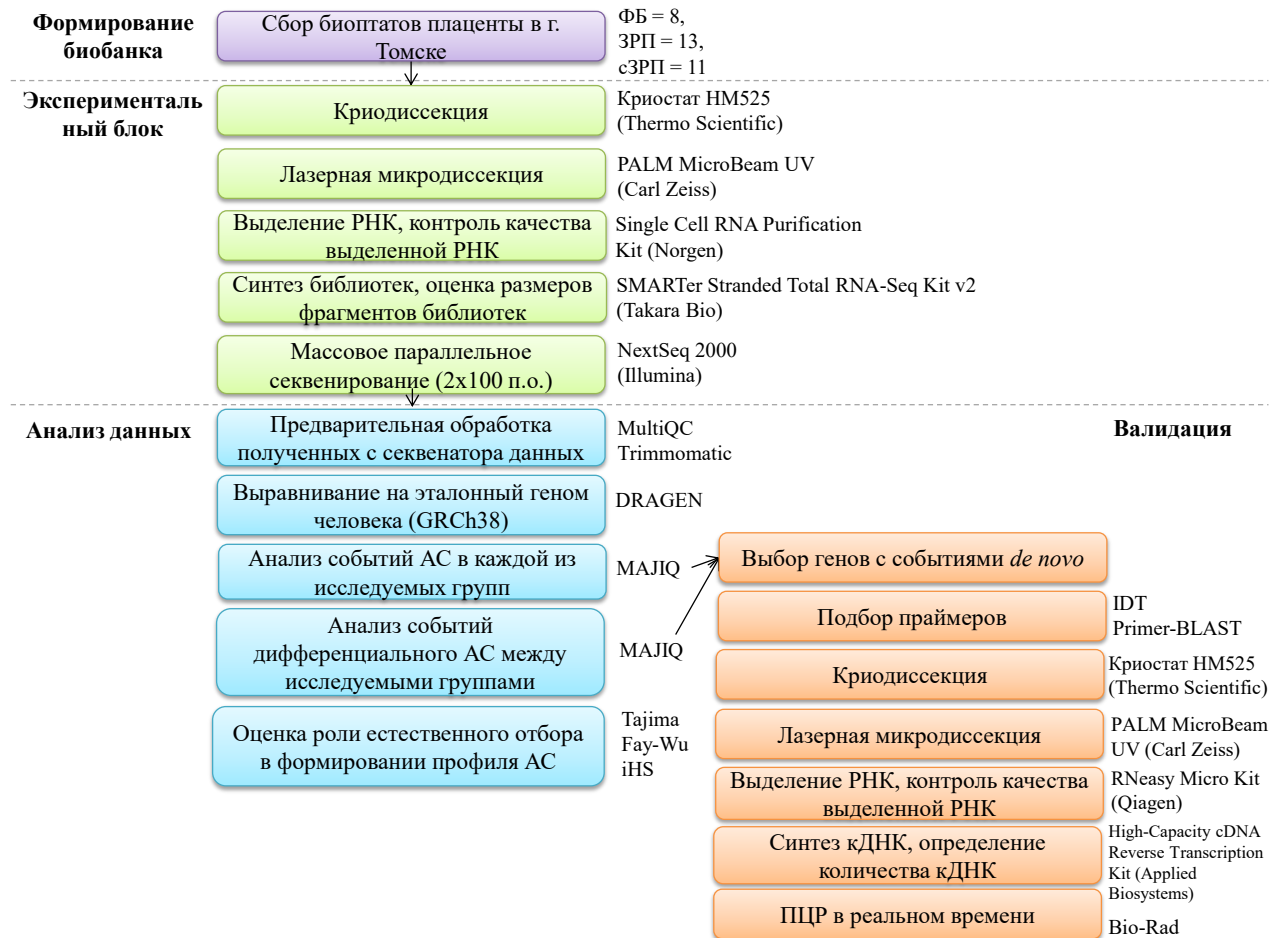


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Формирование выборок и клиническая характеристика (осмотр, сбор анамнеза, жалоб и параклинических данных) женщин проходили на базе Областного перинатального центра имени И.Д. Евтушенко города Томска. Биоптаты плаценты получали во время родов, после чего ткани промывали физиологическим раствором, помещали в криопробирки и хранили в сосудах с жидким азотом. Затем криоконсервированные образцы плацентарной ткани доставляли в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, где проводили все последующие этапы исследования. Единичные децидуальные клетки суммарным количеством 1500 однородных децидуальных клеток на образец получены с помощью технологии лазерной микродиссекции препаратов тонких срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. После была выделена тотальная РНК, которую фрагментировали и далее осуществляли синтез библиотек [Бабовская А.А. и др., 2022]. В данном эксперименте выполняли двухконцевое прочтение 100 циклов на платформе Illumina NextSeq 2000 (Illumina, США). Расчетное число прочтений на образец составляло не менее 60 млн. После секвенирования полученные считывания выравнивались на геном человека (GRCh38).

Анализ транскриптомных данных был проведен с использованием комплексного биоинформатического пайплайна, включающего инструменты FastQC, Trimmomatic [Bolger A.M. et al., 2014], DRAGEN [Behera S. et al., 2024] и MAJIQ [Vaquero-Garcia J. et al., 2016; 2023]. На предварительных этапах осуществлялась оценка качества и фильтрация ридов, после чего выровненные данные использовались для идентификации событий альтернативного сплайсинга. Ключевым инструментом анализа стал пакет MAJIQ, позволяющий выявлять как бинарные, так и сложные формы локальной вариативности сплайсинга. Количественная оценка событий АС в конкретных условиях основана на предельном процентном индексе сплайсинга (Percent Spliced In, PSI), в то время как сравнение экспериментальных условий основано на относительных изменениях PSI (Δ PSI) с достигнутым уровнем значимости $p < 0,05$.

Для валидации ключевых событий альтернативного сплайсинга применялась методология лазерной микродиссекции децидуальных клеток, последующая экстракция РНК, синтез кДНК и верификация с помощью ПЦР в режиме реального времени. Подбор праймеров и флуоресцентных зондов осуществляли с использованием программ NCBI Primer-BLAST и Integrated DNA Technologies (IDT). Функциональная аннотация категорий и биологических путей, в которые вовлечены найденные гены, проводилось с использованием инструмента WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit. Отдельный этап работы был посвящен выявлению возможных сигналов естественного отбора на уровне альтернативно сплайсированных генов с использованием популяционно-генетических тестов: D-теста Таджимы, H-теста Фэй-Бу и теста iHS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности и задержке роста плода

В рамках данной работы было получено 32 транскриптома уникальных образцов децидуальных клеток плаценты. После выравнивания на геном человека среднее покрытие на образец составило 62 млн. прочтений. Количество транскриптов, характерных для патологической беременности, оказалось значительно выше: 52487 транскриптов против 46176 при физиологической беременности. Несмотря на общее увеличение транскриптомного разнообразия при ЗРП, доля белок-кодирующих транскриптов, напротив, снижается: 40,14% против 43,79% при физиологической беременности ($pFDR = 1,47E-29$), что может указывать на возможное снижение эффективности белкового синтеза в условиях заболевания.

Далее с использованием программного пакета MAJIQ события альтернативного сплайсинга были идентифицированы для 11521 транскрипта (20% от общего числа транскриптов). В анализ включены события АС, зарегистрированные не менее чем в половине образцов одной из исследуемых групп (4, 7 и 6 образцов соответственно для ФБ, ЗРП и сЗРП). В соответствии с установленными критериями в контрольной группе выявлены 4061 ген и 8483 события АС, в группе с изолированной ЗРП – 4598 генов и 10039 событий АС, в группе с сочетанной ЗРП – 4653 гена и 10180 событий АС.

Наибольшая часть событий является общей для всех трех групп, что отражает устойчивый ландшафт альтернативного сплайсинга, характерный для децидуальных клеток плацентарной ткани. Вместе с тем, каждая из групп имеет и уникальные события,

не встречающиеся в других состояниях. Высокое число специфичных событий альтернативного сплайсинга при физиологической беременности может отражать более высокую транскрипционную пластичность здоровой плаценты. Кроме того, выявлен большой пул общих событий между изолированной и сочетанной задержкой роста плода, что может указывать на сходные молекулярные механизмы их патогенеза.

Далее все бинарные события были классифицированы согласно 7 типам [Liu Q. et al., 2022] событий альтернативного сплайсинга (Рисунок 2). Выявлены статистически значимые отличия в частоте всех типов событий АС между аннотированными и *de novo* событиями, кроме взаимоисключающих экзонов. Наиболее часто встречающимся событием среди бинарных аннотированных является пропуск экзона, что согласуется с известными данными о преобладании этого типа события среди млекопитающих [Wang J. et al., 2017]. Среди бинарных *de novo* событий видим сильный рост встречаемости удержания интрона [Monteuuis G. et al., 2019]. Вероятно, это можно объяснить следующими причинами: аннотированные события чаще представляют консервативные, хорошо проверенные варианты сплайсинга, которые встречаются во многих тканях организма и отражают «стандартные» модели транскрипции, тогда как *de novo* события чаще являются тканеспецифичными или недавно возникшими, поэтому их структура может быть более вариативной и уникальной для конкретного образца или состояния клетки.

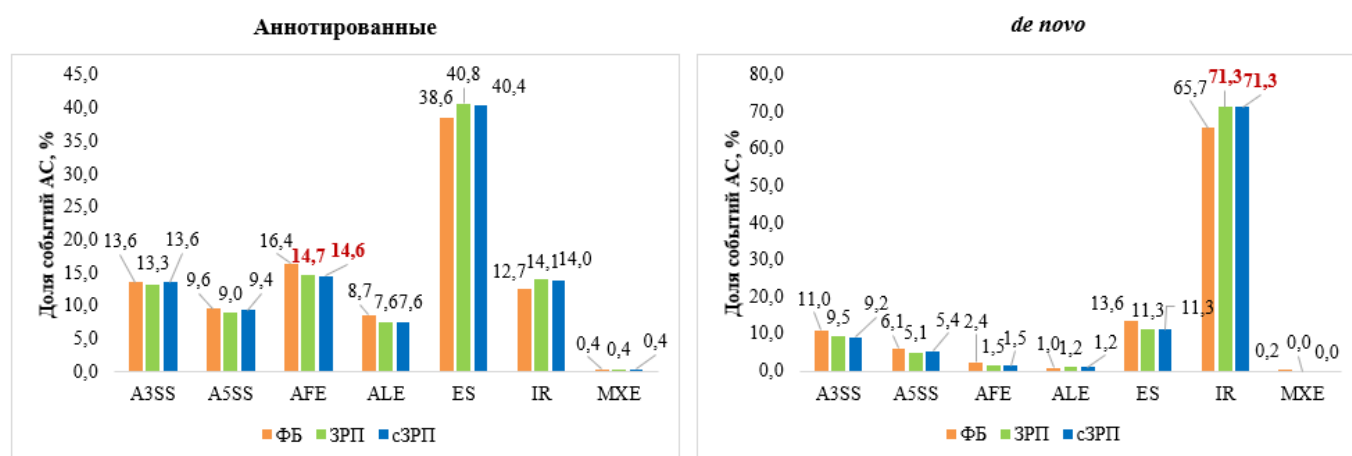


Рисунок 2 – Распределение бинарных аннотированных и *de novo* событий альтернативного сплайсинга по типам в группах с физиологической беременностью, изолированной и сочетанной задержкой роста плода (A3SS – альтернативный 3'-сайт сплайсинга; A5SS – альтернативный 5'-сайт сплайсинга; AFE – альтернативный первый экзон; ALE – альтернативный последний экзон; ES – пропуск экзона; IR – удержание интрона; MXE – взаимоисключающие экзоны); красным отмечены статистически значимые различия

Статистически значимые различия по частоте встречаемости разных типов бинарных аннотированных событий сплайсинга выявлены для альтернативного первого экзона при сравнении групп с ФБ и ЗРП ($p=0,049$); а также при сравнении групп с ФБ и сЗРП ($p=0,047$). Альтернативный первый экзон (Alternative First Exon, AFE) определяет, с какой промоторной области начинается транскрипция. Если снижается частота AFE, это может говорить о том, что вариативность промоторного выбора уменьшается. Статистически значимые различия среди *de novo* событий сплайсинга выявлены только для

удержания интрона при сравнении групп с ФБ и ЗРП ($p=0,006$); а также при сравнении групп с ФБ и сЗРП ($p=0,006$). Интересно, что удержание интрона может приводить к синтезу дисфункциональных белков, поэтому можно предположить, что при задержке роста плода некоторые белки не выполняют свои функции вообще или их функциональность относительно снижена [Jacob A.G. et al., 2017].

Анализ дифференциального сплайсинга в группах пациенток с физиологической беременностью и задержкой роста плода

В рамках данной задачи проведен анализ дифференциального сплайсинга (ДС) между группами женщин с ФБ и ЗРП, ФБ и сЗРП, а также ЗРП и сЗРП, при $\Delta PSI > 0,200$ (относительное изменение процентного индекса сплайсинга между группами) и $p < 0,05$. При сравнении ДС между физиологической беременностью и изолированной ЗРП идентифицированы 32 дифференциально сплайсированных гена и 70 событий АС. При сравнении ДС между физиологической беременностью и сЗРП выявлены 33 дифференциально сплайсированных гена и 69 событий АС. При сравнении ДС между изолированной и сочетанной ЗРП идентифицированы 20 дифференциально сплайсированных генов и 49 событий АС. Функциональная аннотация полученных результатов представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Общность и специфичность дифференциально сплайсированных генов при попарных сравнениях; красным выделены FDR-значимые биологические процессы

На основании полученных данных предложена патогенетическая модель задержки роста плода, в которой исходные молекулярные нарушения, общие для изолированной и сочетанной форм ЗРП, связаны с дисфункцией децидуальных клеток и формированием плацентарной недостаточности, реализующейся через типовые патологические процессы, прежде всего хроническую внутриутробную гипоксию. Дальнейшее развитие болезни носит дифференцированный характер: при изолированной ЗРП преобладают нарушения процессов развития и метаболизма, тогда как при сочетанной форме дополнительно активируются воспалительные механизмы и нарушения сосудистой регуляции, что определяет большую тяжесть клинического течения заболевания (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Роль альтернативного сплайсинга в патогенетике задержки роста плода по результатам собственного исследования

Характеристика паттернов альтернативного сплайсинга при сравнении выраженной и умеренной форм задержки роста плода

При сравнении ДС между выраженной и умеренной задержкой роста плода идентифицированы 84 дифференциально сплайсированных гена и 184 события АС. Анализ функциональной аннотации этих 84 генов продемонстрировал, что они ассоциированы с такими биологическими путями, как различные виды репарации ДНК, регуляция метаболизма мРНК, организация пероксисом, организация лизосом, морфогенез, сигнальный путь SMAD, метаболизм серы, АТФ-зависимое ремоделирование хроматина. Таким образом, разница между выраженной и умеренной задержкой роста плода может определяться уровнем апоптоза и аутофагии, адекватностью морфогенеза, а также клеточным гомеостазом. Такие молекулярные изменения способны напрямую отражаться на морфологии плаценты (Рисунок 5).

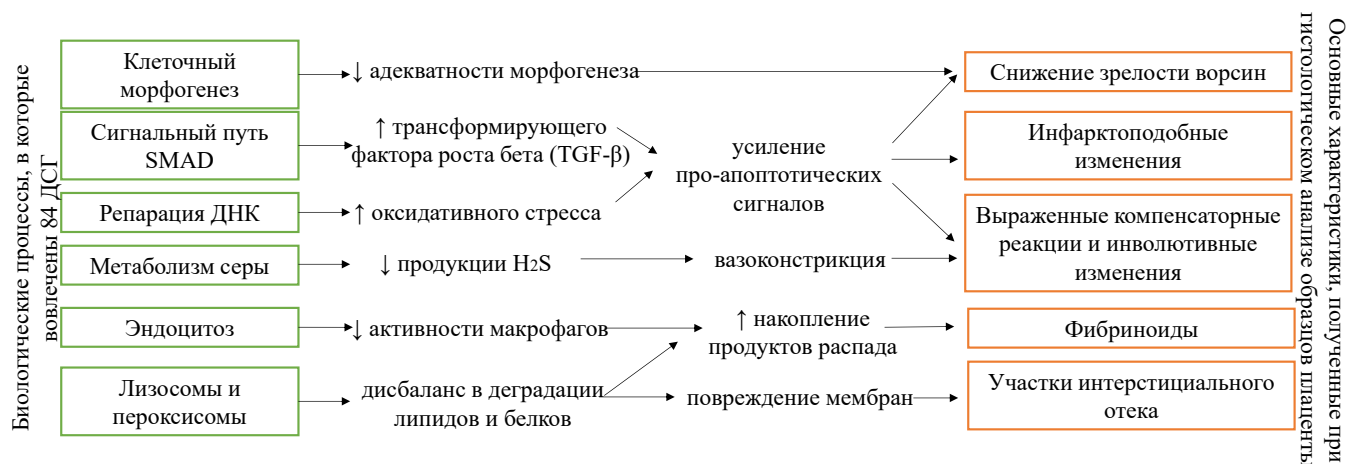


Рисунок 5 – Связь биологических процессов, ассоциированных с дифференциальным сплайсингом при сравнении выраженной и умеренной задержки роста плода, с гистологическими изменениями плаценты при выраженной форме

В совокупности такие молекулярные дефекты формируют морфологическую картину плаценты при выраженной ЗРП – с зонами ишемии, застоем крови и инфарктоподобными изменениями, тогда как при умеренной форме вовлечение данных механизмов носит ограниченный характер и проявляется лишь умеренными компенсаторными реакциями.

Оценка роли естественного отбора в формировании профиля альтернативного сплайсинга, ассоциированного с задержкой роста плода, в современных популяциях человека

Для дальнейшего анализа естественного отбора выбраны 150 дифференциально сплайсированных генов, ассоциированных с различными формами задержки роста плода, по результатам предыдущего анализа. Эти гены проанализированы с помощью веб-ресурса PopHuman – базы данных, которая предоставляет доступ к данным, полученным на основе проекта «1000 геномов». Для повышения достоверности интерпретации полученных сигналов, в анализ были включены только те гены, у которых значения D-теста Таджими $\geq |2|$, H-теста Фэй-Ву $\geq |5|$, теста iHS $\geq |2|$ идентифицированы в трех и более популяциях, принадлежащих к одной метапопуляции. Такой пороговый подход позволяет

минимизировать вероятность случайных флуктуаций, возникающих вследствие локальных особенностей выборки или технических артефактов, и повысить устойчивость результатов [Akey J.M. et al., 2009; Nielsen R. et al., 2005]. Общие гены для всех трех тестов не выявлены, но есть попарные пересечения (Рисунок 6).

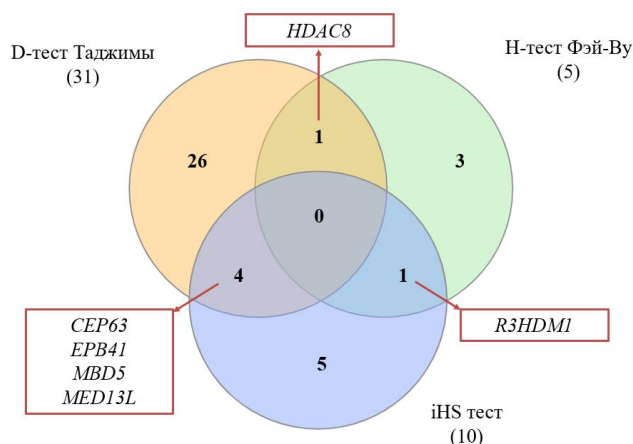


Рисунок 6 – Общность и специфичность генов, продемонстрировавших сигналы отбора по данным трех тестов

Интересно, что больше всего пересечений между D-тестом Таджимы, фиксирующим наиболее древние события, и iHS тестом, детектирующим недавние события, что может предполагать стойкое эволюционное давление на определенные гены. Это может быть связано с многоступенчатой адаптацией, когда начальный отбор начался в древних популяциях, а затем продолжился или усилился в более современных условиях; со стабилизирующим отбором, поддерживающим определенные аллели в популяции на протяжении тысячелетий; со сменой направленности отбора. Отсутствие при этом сигналов H-теста Фэй-Ву может объясняться следующими причинами: отбор действует на предковый аллель, либо отбор еще не привел к высокой частоте производного аллеля.

Далее проведен функциональный анализ обогащения генов, которые являются общими и специфичными для метапопуляций (Рисунок 7).

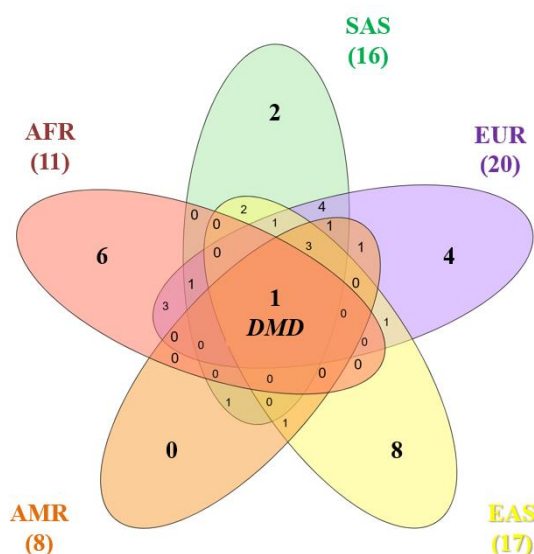


Рисунок 7 – Общность и специфичность дифференциально сплайсированных генов между метапопуляциями, проявивших сигналы отбора по трем тестам

На основании представленной диаграммы можно сделать несколько важных выводов о распределении признаков отбора между метапопуляциями. Универсальность сигнала по гену *DMD*, кодирующий белок дистрофин, во всех метапопуляциях указывает на его потенциальную эволюционную значимость и функциональную консервативность, вероятно, связанную с ключевыми биологическими функциями, включая поддержание мышечной структуры, что может быть критически важно для жизнеспособности плода [Koenig M. et al., 1987]. Превалирование уникальных генов в африканской метапопуляции (AFR, 50%) может отражать более древнее и богатое генетическое разнообразие, обусловленное тем, что именно Африка является прародиной современного человека [Campbell M.C. et al., 2008; Tishkoff S.A. et al., 2003].

Для генов *ABI3BP*, *AGO4*, *ALG13*, *COPS8*, *CUL4B*, *DMD*, *HDAC8*, *IMMP2L*, *MBD5*, *MED13L*, *MROH1*, *MTA3*, *PBRM1*, *POLD4*, *PPIL2*, *REEP1*, *SLC20A2*, *STAU2*, *TBCD* идентифицированы общие сигналы отбора для двух и более метапопуляций, что делает их особенно интересными с точки зрения эволюционной стабильности и функциональной значимости. Присутствие этих генов в различных континентальных популяциях может указывать на универсальные адаптивные преимущества, поддерживаемые в ходе эволюции человека [Степанов В.А., 2010; 2016]. Большинство этих генов ассоциированы с фенотипическими признаками, отражающими нарушения краниофациального развития, опорно-двигательного аппарата и развития нервной системы.

Группы генов, демонстрирующих сигналы отбора исключительно в пределах отдельных метапопуляций, позволяют выявить регион-специфические эволюционные процессы. Тем не менее, можно выделить общие адаптационные направления: организация цитоскелета, регуляция клеточного цикла, ремоделирование хроматина, иммунный ответ и ангиогенез. Эти процессы критически важны для нормального эмбрионального и плацентарного развития, и нарушения в них лежат в основе акушерских патологий, в том числе, задержки роста плода. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что в разных популяциях происходил отбор на одни и те же биологические функции, но через разные генетические мишени, что отражает универсальные механизмы адаптации к условиям, влияющим на внутриутробное развитие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые проведен анализ роли альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности и задержке роста плода, а также выполнен поиск сигналов естественного отбора, формирующих профиль альтернативного сплайсинга, ассоциированного с задержкой роста плода, в современных популяциях человека.

Анализ ландшафта альтернативного сплайсинга показал, что во всех исследуемых группах преобладают бинарные аннотированные события, среди которых наиболее распространенным является пропуск экзона, тогда как для бинарных *de novo* событий характерна высокая частота удержания интрона. Учитывая, что удержание интрона нередко приводит к образованию дисфункциональных транскриптов, полученные данные указывают на возможное снижение функциональной активности части белков при ЗРП.

Специфичные для изолированной задержки роста плода 88 генов задействованы в поддержании клеточной полярности, иммунном ответе, фагоцитозе, связывании хроматина

и кадгерина и сигнальном пути Hedgehog. Специфичные для сочетанной задержки роста плода 122 гена участвуют в процессах канонической передачи сигнала NF-κappaB, синтеза и репарации ДНК, онкогенеза и сигнального пути Notch. Общие для разных форм ЗРП 935 генов вовлечены в такие биологические пути как апоптоз и сигнальный путь FAS, сигнальный путь Ras/Raf/MAPK, процессинг мРНК, метаболизм фосфолипидов.

Анализ дифференциального сплайсинга генов децидуальных клеток плацентарной ткани в обследованных группах позволил выявить статистически значимые различия транскриптомного профиля при сравнении здоровых и больных индивидов. Установлено, что 32 ДСГ между физиологической беременностью и изолированной задержкой роста плода принимают участие в процессах регуляции транспортной активности, клеточного цикла, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и сигнальных путей PI3K-Akt и Wnt. Выявлено, что изменения в ландшафте альтернативного сплайсинга (33 ДСГ), связанные с патологическим процессом при сочетанной задержке роста плода в децидуальных клетках, находят отражение в процессах активности ГТФаз, организации цитоскелета, вирусном канцерогенезе, активности нуклеотидилтрансферазы.

Анализ дифференциального сплайсинга между выраженной и умеренной ЗРП выявил 84 ДСГ, вовлеченных в различные виды репарации ДНК, сигнальные пути ионных каналов, организацию пероксисом и лизосом, морфогенез, ремоделирование хроматина и сигнальный путь SMAD. Эти различия отражают неодинаковую степень нарушения апоптоза, аутофагии и клеточного гомеостаза, что согласуется с данными гистологического исследования последа.

Популяционно-генетический анализ с использованием D-теста Таджимы, H-теста Фэй-Ву и iHS позволил выявить гены, находящиеся под действием балансирующего и направленного отбора. Гены с признаками балансирующего отбора продемонстрировали значительное обогащение в биологических путях, связанных с регуляцией модификации белков, фолдингом, организацией цитоскелета, негативной регуляцией иммунной системы и гомеостазом мышечных клеток. Тогда как гены под действием направленного отбора связаны с репарацией ДНК, клеточным циклом, ремоделированием хроматина, ферроптозом, метаболизмом активных форм кислорода, организацией пероксисом и митохондрий, развитием нервной системы и функционированием иммунной системы. Несмотря на популяционную специфичность отдельных генов, выявлено их участие в сходных биологических процессах, что указывает на функциональную конвергенцию адаптивных механизмов.

Подводя итог, можно сказать о том, что проведенное исследование расширяет представления о молекулярных механизмах задержки роста плода. Объединенный транскриптомный и популяционно-генетический анализ показал, что ландшафт альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плацентарной ткани при ЗРП представляет собой сложную систему, чувствительную к действию как внутреннего патологического фона, так и к генетической архитектуре популяции. Выявленные транскриптомные изменения (Рисунок 4) и сигналы отбора формируют основу для дальнейших исследований функциональной роли альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода и возможных мишеней для терапии или диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Задержка роста плода ассоциирована с увеличением числа событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты по сравнению с физиологической беременностью. В контрольной группе зафиксированы 8483 события у 4061 гена, тогда как при изолированной задержке роста плода отмечено 10039 событий у 4598 генов, а при сочетанной форме – 10180 событий у 4653 генов.
2. При задержке роста плода изменяется структура и относительная представленность отдельных типов событий альтернативного сплайсинга в сравнении с физиологической беременностью. Для аннотированных событий показано статистически значимое снижение частоты альтернативного первого экзона в группах с изолированной и сочетанной задержкой роста плода по сравнению с физиологической беременностью ($p=0,049$ и $p=0,047$, соответственно), тогда как для *de novo* событий – возрастание частоты удержания интрона ($p=0,006$ и $p=0,006$, соответственно).
3. Изолированная и сочетанная формы задержки роста плода различаются по спектру генов и событий альтернативного сплайсинга. При изолированной задержке роста плода 88 специфично альтернативно сплайсированных гена преимущественно связаны с иммунной регуляцией, фагоцитозом и клеточной адгезией, тогда как при сочетанной форме 122 гена задействованы в канонической передаче сигнала NF- κ B, процессах синтеза и репарации ДНК и онкогенных путях.
4. При сравнении физиологической и патологической беременностей выявлены различия в профиле дифференциального альтернативного сплайсинга децидуальных клеток плаценты. Для изолированной формы задержки роста плода установлены 32 гена, вовлеченные в сигнальные пути PI3K-Akt и Wnt, регуляцию клеточного цикла и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. При сочетанной задержке роста плода идентифицированы изменения в сплайсинге 33 генов, ассоциированных с регуляцией активности ГТФаз, нуклеотидилтрансфераз и организацией цитоскелета.
5. Тяжесть течения задержки роста плода ассоциирована с особенностями паттернов альтернативного сплайсинга: среди бинарных аннотированных событий статистически значимые различия приходятся на альтернативный первый экзон ($p=0,004$) и пропуск экзона ($p=0,012$), среди бинарных *de novo* событий – на альтернативный первый экзон ($p=0,014$) и удержание интрона ($p<0,001$).
6. Дифференциально сплайсированные гены между выраженной и умеренной ЗРП ($N = 84$) вовлечены в регуляцию апоптоза, аутофагии, морфогенеза и клеточного гомеостаза, что согласуется с гистологической картиной последа.
7. В развитии задержки роста плода имеет значение популяционно-специфичная компонента, поскольку 26% дифференциально сплайсированных генов демонстрируют сигналы естественного отбора. Эти гены ассоциированы с заболеваниями нервной системы, нарушениями когнитивного развития, врожденными пороками и репродуктивными потерями, подчеркивая их клиническую значимость.
8. Гены, для которых обнаружены сигналы отбора в двух и более метапопуляциях, принимают участие в формировании фенотипических признаков, отражающих нарушения краниофасциального развития, опорно-двигательного аппарата и развития нервной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК:

1. **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Полногеномный анализ альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека // **Медицинская генетика**. – 2022. – Т. 21. № 7. – С. 36–39. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.07.36-39 (РИНЦ, УБС – 2, ВАК K2)
2. Трифонова Е.А., **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов И.А., Сереброва В.Н., Куценко И.Г., Степанов В.А. Ландшафт альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности // **Генетика**. – 2022. – Т. 58. № 10. – С. 1210–1220. DOI: 10.31857/S0016675822100101 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K2)
3. Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г., Степанов И.А., **Гавриленко М.М.**, Степанов В.А. Возможность прогнозирования задержки роста плода на основе определения биомаркеров в плазме крови // **Акушерство и гинекология**. – 2023. – № 2. – С. 18–24. DOI: 10.18565/aig.2022.269 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)
4. Трифонова Е.А., Бабовская А.А., **Гавриленко М.М.**, Степанов В.А. Ассоциация аллельных вариантов гена *STOX1* с преэклампсией в популяционных выборках России // **Медицинская генетика**. – 2023. – Т. 22. № 11. – С. 40–46. DOI: 10.25557/2073-7998.2023.11.40-46 (РИНЦ, УБС – 2, ВАК K2)
5. Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сереброва В.Н., **Гавриленко М.М.**, Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Куценко И.Г., Степанов В.А. Транскриптомное исследование клеток плаценты при преэклампсии как эффективный инструмент персонализированной медицины // **Генетика**. – 2023. – Т. 59. № 12. – С. 1427–1439. DOI:10.31857/S0016675823120135 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K2)
6. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Степанов В.А. Полногеномный анализ в изучении патогенетики задержки роста плода // **Генетика**. – 2024. – Т. 60. № 8. – С. 3–17. DOI: 10.31857/S0016675824080015 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K2)
7. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Степанов В.А. Нарушение метилирования ДНК как фактор задержки развития плода // **Медицинская генетика**. – 2025. – Т. 24. № 2. – С. 3–13. DOI:10.25557/2073-7998.2025.02.3-13 (РИНЦ, УБС – 2, ВАК K2)
8. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Подходы к анализу событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека // **Вестник Томского государственного университета. Биология**. – 2025. – № 69. – С. 48–57. – DOI: 10.17223/19988591/69/6 (РИНЦ, УБС – 2, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)
9. Трифонова Е.А., Марков А.В., Зарубин А.А., Бабовская А.А., **Гавриленко М.М.**, Габидулина Т.В., Степанов В.А. Транскриптомика плацентарной ткани как инструмент для идентификации молекулярных механизмов больших акушерских синдромов // **Молекулярная биология**. – 2025. – Т. 59. № 2. – С. 212–233. DOI: 10.31857/S0026898425020048 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K2)
10. Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., **Гавриленко М.М.**, Куценко И.Г., Степанов В.А. Оценка роли биохимических и биофизических параметров комбинированного

- пренатального скрининга первого триместра в развитии недостаточного роста плода // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2025. – Т. 24. № 3. – С. 34–41. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-3-34-41 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)
11. **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Трифонова Е.А., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Роль альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода // **Медицинская генетика**. – 2025. – Т. 24. № 4. – С. 42–43. DOI: 10.25557/2073-7998.2025.04.42-43 (РИНЦ, УБС – 2, ВАК K2)
 12. Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г., **Гавриленко М.М.**, Степанов В.А. К вопросу о факторах риска недостаточного роста плода // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2025. – Т. 25. №6. – С. 52–58. DOI: 10.17116/rosakush20252506152 (РИНЦ, УБС – 2, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)
 13. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в развитии задержки роста плода // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2025. – Т. 10. № 6. – С. 47–55. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.6.6 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)
 14. Трифонова Е.А., **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Ижойкина Е.В., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Степанов В.А. Полнотранскриптомный анализ событий альтернативного сплайсинга РНК при выраженной и умеренной формах задержки роста плода // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины**. – 2025. – Т. 40. № 4. – С. 90–100. DOI: 10.29001/2073-8552-2025-40-4-90-100 (РИНЦ, УБС – 1, WoS/Scopus Q4, ВАК K1)

Статьи в научных сборниках:

15. Трифонова Е.А., Марков А.В., **Гавриленко М.М.**, Иванов В.В., Степанов В.А. Интегративный анализ транскриптомных данных плацентарной ткани как основа для поиска общих молекулярных механизмов больших акушерских синдромов // **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА : Сборник трудов X Юбилейная международная научно-практическая конференция, Москва, 09–11 ноября 2021 года. Том 1.** – Москва: ООО фирма «Юлис», 2021. – С. 371–372.
16. Ижойкина Е.В., **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Жиякова О.В., Куценко И.Г., Степанов В.А. Ассоциации полиморфных маркеров плацентарных генов с преэклампсией и вариабельностью показателей коагуляционного гемостаза и гемодинамики // **Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, 26–27 мая 2022 г.** [Электронный ресурс] / под ред. В.А. Степанова, Е.Л. Чойнзонова, С.В. Попова, Н.А. Бохана, В.В. Жданова, М.И. Бессоновой; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2022. – С. 36–39.
17. **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Профиль событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности // **Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, 26–27 мая 2022 г.** [Электронный ресурс] / под ред. В.А. Степанова, Е.Л. Чойнзонова, С.В. Попова, Н.А. Бохана, В.В. Жданова, М.И. Бессоновой; Томский национальный

исследовательский медицинский центр Российской академии наук. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2022. – С. 12–15.

18. Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., **Гавриленко М.М.**, Степанов В.А. Современные возможности транскриптомики в изучении генетической архитектуры преэклампсии // Генетические аспекты мультифакториальной патологии : Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, приуроченной к 80-летию юбилею и памяти профессора Иванова Владимира Петровича, Курск, 20 сентября 2024 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2024. – С. 145–150.
19. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Подходы к анализу событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека // Научные чтения, посвященные 60-летию кафедры генетики и клеточной биологии Томского государственного университета : Материалы международной конференции, Томск, 23–26 сентября 2024 года. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2024. – С. 15.

Тезисы конференций:

20. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Ижойкина Е.В., Марков А.В., Степанов В.А. Транскриптомика плацентарной ткани как основа для идентификации молекулярных механизмов больших акушерских синдромов // Конференция: XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя», 29 сентября-1 октября 2021, г. Красногорск. – С. 146–147.
21. Ижойкина Е.В., **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Жиликова О.В., Куценко И.Г., Степанов В.А. Роль полиморфного маркера гена рецептора эндотелина типа А в структуре предрасположенности к развитию преэклампсии. Сборник материалов XXVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», Москва, 6-8 апреля 2022. – С. 49–50.
22. Ижойкина Е.В., **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А. Ассоциация полиморфных маркеров генов *GLIS1* и *TFAP2A* с осложненным течением беременности // Конкурс молодых ученых II научно-практической конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного», 21-23 апреля 2022, г. Санкт-Петербург. – С. 11–13.
23. Трифонова Е.А., **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Степанов В.А. Паттерны альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности // Высокопроизводительное секвенирование в геномике (HSG-2022) : Сборник тезисов III Всероссийской конференции, Новосибирск, 19–24 июня 2022 года. – Новосибирск: Общество с ограниченной ответственностью «Академиздат», 2022. – С. 110.
24. Трифонова Е.А., Сереброва В.Н., Габидулина Т.В., Зарубин А.А., Бабовская А.А., **Гавриленко М.М.**, Степанов В. А. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения // Сборник

- тезисов всероссийской конференции молодых ученых «Генофонд и репродуктивное здоровье человека» 22-23 июня 2022 года г. Санкт-Петербург – С. 23–24.
25. Trifonova E., Svarovskaya M., Gabidullina T., Serebrova V., Babovskaya A., **Gavrilenko M.**, Stepanov V. Genomics and transcriptomics of preeclampsia // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022) : Abstracts the Thirteenth International Multiconference, Novosibirsk, 04–08 июля 2022 года. – Novosibirsk: Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 2022. – Р. 453–454. – DOI: 10.18699/SBB-2022-253.
 26. Ижойкина Е.В., **Гавриленко М.М.**, Куценко И.Г., Степанов И.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Ассоциация полиморфных маркеров гена *GLIS1* с задержкой роста плода. Сборник материалов XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя», Красногорск, Россия, 28-30 сентября, 2022. – С. 29–30.
 27. Trifonova E.A., Babovskaya A.A., Svarovskaya M.G., **Gavrilenko M.M.**, Serebrova V., Izhoynkina E.V., Zarubin A.A., Stepanov V.A. Deep RNA sequencing of decidual cells identifies widespread isoform diversity and alternative splicing // European Journal of Human Genetics. – 2023. – V. 31. – P. 98.
 28. **Gavrilenko M.M.**, Babovskaya A.A., Zarubin A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Whole transcriptome profile of alternative splicing events in decidual cells during uncomplicated pregnancy. Системная биология и биоинформатика (SBB-2023) : 14-я международная школа молодых ученых (22–26 мая 2023 г., Новосибирск, Россия); Тезисы докладов / Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Федер. исслед. центр Ин-т цитологии и генетики. – Новосибирск : ИЦиГ СО РАН, 2023. – 62 с. – ISBN 978-5-91291-062-3. – С. 41. DOI: 10.18699/SBB-2023-41.
 29. **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Зарубин А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Роль альтернативного сплайсинга в патогенезе преэклампсии // Международный Конгресс «VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы», Саратов, 14–19 июня, 2024. С. 115.
 30. Trifonova E.A., **Gavrilenko M.M.**, Serebrova V.N., Babovskaya A.A., Gabidullina T.V., Zarubin A.A., Stepanov V.A. Inferring genetic architecture of preeclampsia using integrative analysis of genome and transcriptome data // European Journal of Human Genetics. – 2024. – V. 32. – P. 98.
 31. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Степанов В.А. Анализ событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека // Биоинформатика регуляции и структуры геномов / системная биология : Тезисы докладов Четырнадцатой международной мультikonференции, Новосибирск, 05–10 августа 2024 года. – Новосибирск: Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, 2024. – С. 216–221. – DOI: 10.18699/bgrs2024-1.4-02.
 32. **Гавриленко М.М.** Альтернативный сплайсинг в патогенетике больших акушерских синдромов // Сборник тезисов докладов участников IX Всероссийского

молодежного научного форума «Наука будущего – наука молодых», Самара, 29 октября–1 ноября, 2024. – С. 183.

33. **Гавриленко М.М.**, Бабовская А.А., Ижойкина Е.В. Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода // XXII Международная конференция «Перспективы развития фундаментальных наук», Томск, 22–25 апреля, 2025. – С. 24–26.
34. **Гавриленко М.М.**, Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в молекулярных механизмах задержки роста плода // Всероссийская научно-практической конференция с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии», посвященной 90-летию со дня рождения академика РАН Михаила Андреевича Медведева, Томск, 13–14 ноября 2025. – С. 51–53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A3SS – альтернативный 3'-сайт сплайсинга
 A5SS – альтернативный 5'-сайт сплайсинга
 AFE – альтернативный первый экзон
 AFR – Африканская метапопуляция
 ALE – альтернативный последний экзон
 CPM (count per million) – количество прочтений транскрипта в миллионе прочтений
 deltaPSI (Delta Percent Spliced In, ΔPSI) – относительный процентный индекс сплайсинга
 EAS – Восточно-Азиатская метапопуляция
 ES – пропуск экзона
 EUR – Европейская метапопуляция
 FDR (False Discovery Rate) – частота ложного обнаружения
 IR – удержание интрона
 MXE – взаимоисключающие экзоны
 PSI (Percent Spliced In) – предельный процентный индекс сплайсинга
 SAS – Южно-Азиатская метапопуляция
 AC – альтернативный сплайсинг
 ДСГ – дифференциально сплайсированный ген
 ДС – дифференциальный сплайсинг мРНК
 ДК – децидуальные клетки
 ЗРП – задержка роста плода
 МФЗ – многофакторное заболевание
 ПР – преждевременные роды
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ПЭ – преэклампсия
 сЗРП – сочетанная задержка роста плода
 ФБ – физиологическая беременность

Просьба высылать отзывы на автореферат по адресу:

НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10
Ученому секретарю диссертационного совета 24.1.215.03
д-ру мед. наук, доценту Назаренко М.С.
e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru

Издание подготовлено в авторской редакции.
Отпечатано на участке цифровой печати
Издательства Томского государственного университета
Заказ № 7965 от «12» февраля 2026 г. Тираж 100 экз.
г. Томск, Московский тр. 8, тел. (3822) 53-15-28
publish.tsu.ru