

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

д.м.н., профессора Акуленко Ларисы Вениаминовны
на диссертационную работу Бабовской Анастасии Александровны на тему:
«Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора
в формировании генетической архитектуры заболевания»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7 Генетика

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Бабовской Анастасии Александровны посвящена изучению роли естественного отбора и популяционных особенностей развития преэклампсии (ПЭ) - тяжелого осложнения беременности, характеризующегося полиорганной недостаточностью, влекущей за собой целый ряд сложных акушерских проблем, вплоть до летального исхода матери и плода. Частота ПЭ в разных популяциях и этнических сообществах колеблется от 7% до 19% от общего количества беременных женщин. Минимальная частота отмечается у представителей монголоидной расы и латиноамериканских женщин, максимальная – у женщин европеоидной и негроидной расы.

Развитие ПЭ связывают с ранним нарушением сосудистого ремоделирования плаценты, которое начинается с аномального вторжения цитотрофобласта и заканчивается эндотелиальной дисфункцией сосудов матери. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции в плацентарно-пуповинной системе при ПЭ практически не изучены. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что это осложнение беременности является патологией многофакторной природы, в основе развития которого лежит носительство определенных генетических изменений, обуславливающих крайнюю степень функциональной дезадаптации организма матери в попытке обеспечить жизненно важные потребности плода.

Существует мнение, что риск гестационных осложнений связан с аномалиями плаценты вследствие влияния естественного отбора на гены, продукты которых вовлечены в регуляцию процессов, определяющих нормальное и патологическое течение беременности. Особый интерес представляют гены, дифференциально экспрессирующиеся в плацентарной ткани, так как они могут

рассматриваться в качестве наиболее вероятных локусов предрасположенности к болезням, распространенность которых варьирует в зависимости от популяционной или расовой принадлежности и влияния окружающей среды.

Неотъемлемым звеном благополучного течения беременности являются децидуальные клетки, которые обеспечивают питание эмбриона и плода, секретирует пролактин, инсулиноподобный фактор роста и простогландины, поддерживают беременность, контролируя инвазивную активность трофобласта и регулируя иммунологические отношения аллогенного плода и материнского организма. Причиной развития осложненного течения беременности могут быть изменения, возникающие в транскриптомном профиле децидуальных клеток в период беременности.

В настоящее время на первый план по актуальности выходят исследования, направленные на изучение роли внутри- и межпопуляционной вариабельности транскриптома отдельных клеток в патогенезе ПЭ. В конечном итоге эти исследования призваны способствовать разработке персонализированного подхода к своевременному прогнозированию и профилактике этого осложнения беременности у женщин, принадлежащих к определенным популяционным и этническим сообществам. Актуальность выполненного исследования сомнений не вызывает.

Новизна исследования

Впервые проведена оценка полнотранскриптомного профиля децидуальных клеток плаценты и впервые изучена популяционная вариабельность транскриптома на уровне отдельных клеток. Получены новые данные, свидетельствующие о характере изменения экспрессии генов в популяциях Сибири при разном течении беременности.

В данной работе впервые продемонстрирован высокотехнологичный методологический подход для выявления сигналов естественного отбора по генам транскриптома отдельных децидуальных клеток плаценты.

Значимость выводов, полученных в диссертации, для науки и практики

В диссертационной работе получены новые знания, которые расширяют представления о роли отдельных структур плаценты в процессе беременности, раскрывают этническую общность и специфичность экспрессионных профилей децидуальных клеток при ПЭ и физиологической беременности у женского населения отдельных регионов России.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных в перспективных исследованиях, направленных на изучение этиологии и патогенеза ПЭ, а также в программах вузовского и послевузовского биологического и медицинского образования.

Обоснованность и достоверность результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов молекулярно-генетического, статистического и биоинформатического анализа. Положения и выводы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов не вызывают сомнений.

Структура работы

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 203 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, подробного описания материала и примененных методов исследования, результатов, заключения, выводов, списка литературы и двух приложений. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 327 источников, из них 24 источника отечественных авторов и 303 источника зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, излагает данные, свидетельствующие о научной новизне и практической значимости работы, представляет положения, выносимые на защиту.

В главе 1 (обзор литературы) в полном объеме представлены сведения о состоянии проблемы в целом и обоснованы научные предпосылки для выполнения настоящего исследования.

В главе 2 (материалы и методы) автор представляет характеристику исследуемых групп, подробно описывает способы получения материала исследования и использованные методы молекулярно-генетического и статистического анализа.

В главе 3 (результаты и обсуждение) представлены результаты выполненного исследования, которые последовательно изложены в 5 разделах в соответствии с поставленными задачами.

В первом разделе представлены результаты анализа экспрессии генов в децидуальных клетках для четырех групп сравнения (русские с физиологической беременностью - русские с преэклампсией; буряты с физиологической беременностью - буряты с преэклампсией), приведена характеристика спектра дифференциально экспрессирующихся генов при попарных сравнениях экспрессионных профилей у женщин с физиологически протекающей беременностью и беременностью, осложненной ПЭ. Отдельно обсуждаются кластеры генов, проявляющие популяционную общность и специфичность в характере изменения генной экспрессии при физиологическом и патологическом течении беременности.

Далее представлены результаты анализа компонент межпопуляционной и межиндивидуальной вариабельности полногеномного профиля экспрессии в клетках плаценты. Показано, что доля межпопуляционных различий среди лиц с физиологически протекающей беременностью составляет 6%, а среди беременных с ПЭ - 1%. Схожая тенденция наблюдалась при анализе межиндивидуальной вариабельности, которая среди женщин с физиологически протекающей беременностью составила 67%, а среди беременных с ПЭ - 46% от общей вариабельности экспрессии генов.

Последние 2 раздела посвящены результатам разработки подхода к поиску генов, подверженных действию естественного отбора. Автор подробно описывает параметры, по которым оценивалось соответствие профилей экспрессии четырем специфическим моделям отбора, после чего проводит анализ биологической и функциональной аннотации идентифицированных генных кластеров и обсуждает результаты в контексте их возможной роли в формировании предрасположенности к ПЭ.

В заключении автором обобщены основные положения работы, свидетельствующие о том, что полученные результаты вносят существенный вклад в понимание значимости плаценты и децидуальных клеток в формировании физиологического/патологического течения беременности, а также роли естественного отбора в формировании популяционных особенностей транскриптомного профиля ПЭ.

Выводы полностью соответствуют задачам исследования.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и в полной мере отражает основные главы и этапы работы.

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Следует отметить, что четкий дизайн и высокий методический уровень исследования, а также применение целого комплекса инструментов для статистического анализа и интерпретации полученных данных позволяют считать результаты работы в достаточной степени аргументированными и представляющими собой несомненную научную и практическую ценность. Работа заслуживает самой высокой оценки.

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Диссертация Бабовской Анастасии Александровны на тему: «Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора в формировании генетической архитектуры заболевания», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по выявлению генов, определяющих развитие тяжелой формы преэклампсии у русских и бурятских женщин, а также оценка роли естественного отбора в формировании генетической структуры

осложненного течения беременности, что имеет существенное для развития генетики и медицинской науки в целом.

Диссертационная работа Бабовской А.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. от 25.01.2024)), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Лариса Вениаминовна Акуленко

Контактная информация:

127006, г. Москва, вн. тер. г.
муниципальный округ Тверской,
ул. Долгоруковская, д. 4
Тел.: +7(926) 223-04-01
E-mail: akular@list.ru

Подлинность подписи д.м.н., профессора Акуленко Л.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Васюк Юрий Александрович

«16» апреля 2024 года