

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Деменевой Виктории Вадимовны
«Роль аберрантного метилирования ретротранспозона LINE-1 в этиологии
эмбриональной гибели», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – Генетика**

Самопроизвольный аборт или выкидыш – естественная гибель эмбриона или плода до двадцать второй недели беременности, большинство из которых приходится на первый триместр беременности, когда трофобласт эмбриона внедряется в эндометрий. Учитывая, что частота самопроизвольных абортов достигает 15% среди клинически подтвержденных беременностей, то они представляют серьезную медицинскую и социальную проблему.

Исследование причин невынашивания беременности основано на двух клинических подходах: исключение факторов риска негенетической природы и поиск генетической компоненты, которая может внести свой вклад в раннюю эмбриональную гибель. Установлены основные негенетические причины нарушения репродукции, например, такие как диабет, целиакия, аутоиммунные состояния, включая антифосфолипидный синдром, воздействие тератогенов химического происхождения и т.д. Основными генетическими этиологическими причинами ранней эмбриональной гибели являются хромосомные аномалии, среди которых от 50 до 60% это анеуплоидии. Среди других генетических причин значимую роль могут играть точковые мутации в белок-кодирующих генах и нарушения эпигенетической программы формирования организма. Известно, что во время гаметогенеза и раннего эмбриогенеза родительские геномы подвергаются двум волнам перепрограммирования метилирования ДНК. Сбой этих процессов может критически влиять на стабильность генома, включая сегрегацию хромосом во время деления клеток, а аномальное метилирование потенциально может привести к анеуплоидии. Ранее нарушения профиля метилирования генома в плаценте фиксировались при различных патологиях беременности (преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды). Однако анализ проводился на материале плаценты, полученном при родах, а исследования профиля метилирования в плаценте в первом триместре беременности редки.

Для плаценты характерно состояние гипометилирования генома, что отличает ее от других соматических тканей. Паттерн метилирования ДНК плаценты имеет решающее значение для регуляции генов, участвующих в инвазии трофобласта и развитии плаценты, которые отвечают за дальнейший рост плода. Существуют регионы, которые избегают деметилирования ДНК. Одним из таких регионов является молодое семейство длинных диспергированных элементов (LINE-1), в частности семейство L1PA. Активность LINE-1 рассматривается как одна из потенциальных причин самопроизвольного прерывания беременности, но эта гипотеза пока не подтверждена. В силу этого, диссертационная работа Деменевой В.В., посвященная изучению aberrантного метилирования ретротранспозона LINE-1 и его возможной связи с повышенной вероятностью гибели эмбриона в первом триместре беременности, является своевременным и весьма актуальным научным исследованием.

В диссертационном исследовании, успешно выполненном Деменевой Викторией Вадимовной, был разработан высокоинформативный метод анализа метилирования ДНК промотора ретротранспозона LINE-1, основанный на массовом параллельном секвенировании. Этот подход позволил автору оценить индекс метилирования ДНК 19 CpG-сайтов в промоторе LINE-1, имеющих наибольшую тканеспецифическую вариабельность. При этом представилась возможность получения для анализа либо независимого индекса метилирования каждого CpG-сайта, либо среднего индекса метилирования ДНК вдоль промотора LINE-1.

Деменевой В.В. при исследовании выборки из 416 образцов хориона спонтанных абортусов первого триместра беременности с нормальным кариотипом, с трисомией по 16 хромосоме и с моносомией по X-хромосоме, удалось убедительно подтвердить гипотезу о том, что aberrантное метилирование ретротранспозона LINE-1 может быть связано с аномальным протеканием ранних этапов эмбрионального развития человека. Впервые получены данные об aberrантном метилировании ретротранспозона LINE-1 в трофобласте хориона спонтанных абортусов с различным кариотипом. Автором впервые охарактеризовано нарушение уровня метилирования различных подсемейств LINE-1 в первом триместре беременности у медицинских абортусов и спонтанных абортусов с различным

кариотипом. Впервые показано влияние возраста родителей на уровень метилирования LINE-1 в первом триместре беременности при нормально протекающей беременности и в случае внутриутробной гибели эмбриона.

По результатам проведенного исследования автором впервые описана корреляция уровня метилирования LINE-1 у пар спонтанных абортусов из одних и тех же семей. Впервые охарактеризована экспрессия генов с альтернативных промоторов LINE-1 в трофобласте хориона при нормальном развитии и аномалии экспрессии этих генов при спонтанной внутриутробной гибели эмбриона в первом триместре беременности.

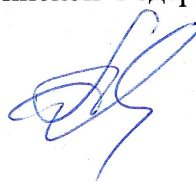
В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием комплекса, как классических генетических технологий, так и современных высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических технологий и методов, биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой было опубликовано 12 научных работ, среди которых 4 статьи в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук. Результаты исследования были должным образом представлены автором в виде докладов и всесторонне обсуждены на различных Международных и Российских научных форумах, конгрессах и конференциях. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного научного исследования и проведенного анализа. Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Деменевой Виктории Вадимовны на тему «Роль аберрантного метилирования ретротранспозона LINE-1 в этиологии эмбриональной гибели» является успешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое практическое значение для медицины, акушерства, эмбриологии, медицинской генетики, существенно расширяет и дополняет знания о молекулярных

механизмах лежащих в основе нормального развития зародыша человека на ранних стадиях эмбриогенеза и причинах невынашивания беременности, полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 - Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru



Масленников
Аркадий Борисович
«09» июня 2025 г.

Данные об организации:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю
Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»
«09» июня 2025 г.



Н. Ф. Прибыльцова