

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Шахтшнейдер Елены Владимировны
на диссертационную работу Гавриленко Марии Михайловны
«Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки),
3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны посвящена изучению роли альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода. Задержка роста плода (ЗРП) остаётся одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости, а также серьёзным фактором риска метаболических, сердечно-сосудистых и неврологических нарушений здоровья ребёнка в долгосрочной перспективе. Несмотря на высокий интерес к данной проблеме, молекулярные механизмы, лежащие в основе задержки роста плода, изучены недостаточно. При этом работы, посвящённых ЗРП, сосредоточены преимущественно на анализе уровней экспрессии генов, тогда как качественная структура транскриптома, формируемая за счёт альтернативного сплайсинга (АС), остаётся недостаточно охарактеризованной. Альтернативный сплайсинг детерминирует разнообразие транскриптома и широту диапазона функциональных свойств клеток, определяя способности адаптироваться к патологическим воздействиям и предрасположенность к заболеваниям, включая акушерские патологии. Исследования, направленные на изучение альтернативного сплайсинга в патогенезе задержки роста плода, обладают не только научной, но и социальной значимостью. Особую ценность настоящей работе придаёт использование полнотранскриптомного подхода к анализу АС в конкретной клеточной популяции – децидуальных клетках плаценты, что позволяет перейти к более глубокому пониманию механизмов транскриптомной перестройки при задержке роста плода.

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны обладает высокой научной значимостью, позволяя углубить понимание механизмов реализации генетической информации на уровне транскриптома. Работа соответствует современному уровню развития медицинской генетики и транскриптомных исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность полученных результатов обеспечена использованием комплекса современных молекулярно-генетических методов, включая полнотранскриптомное

секвенирование, а также применением адекватных биоинформатических алгоритмов обработки данных. Особо следует отметить корректность работы с массивами данных высокопроизводительных методов исследования и соблюдение принципов валидации результатов, что имеет принципиальное значение при анализе полнотранскриптомных профилей. Совокупность применённых методических подходов свидетельствует о высоком научном уровне исследования и обеспечивает надежность представленных выводов.

В диссертационной работе автором сформулирована цель исследования и определён комплекс задач, направленных на её достижение. Представленные результаты демонстрируют последовательную реализацию поставленных задач и свидетельствуют о целостности и хорошем аналитическом уровне проведённого исследования. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и непосредственно следуют из результатов исследования. Сформулированные выводы аргументированы и полностью соответствуют цели и задачам работы.

Новизна диссертационной работы

В результате выполнения диссертационной работы впервые проведена оценка полнотранскриптомного профиля децидуальных клеток плаценты при разных формах задержки роста плода. Впервые выполнено сопоставление ландшафта альтернативного сплайсинга при изолированной и сочетанной формах ЗРП, что позволило выделить как специфические гены и пути, так и общий молекулярный патогенез. Показано, что не только количество событий сплайсинга, но и их типы существенно варьируют в зависимости от клинической формы ЗРП. Получены новые данные, связанные с сопоставлением транскриптомных изменений с результатами популяционно-генетических тестов, что позволило выявить гены, находящиеся под действием естественного отбора и вовлечённые в ключевые процессы, определяющие развитие патологии. В целом, полученные результаты имеют несомненную научную новизну и демонстрируют переход от анализа генов как единиц экспрессии к исследованию изоформной структуры транскриптома как функционального отражения регуляторных процессов.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, из них 14 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, 5 статей в сборниках материалов конференций, 15 тезисов в материалах отечественных и международных конференций. Статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленным специальностям.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны изложена на 245 страницах машинописного текста. Она включает введение, обзор литературы, главу, посвящённую материалам и методам исследования, раздел с изложением результатов и их обсуждением, заключение, выводы, список сокращений, библиографию и четыре приложения. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 6 таблицами. Список литературы содержит 427 источников, в том числе 18 отечественных и 409 зарубежных публикаций, что свидетельствует о глубокой проработке темы исследования. Основные результаты работы представлены и обсуждены на российских и международных форумах.

Во введении обоснована актуальность выбранного направления исследования, определены цель и задачи работы, раскрыты её научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Сформулированы положения, выносимые на защиту, отражён личный вклад автора в получение и анализ результатов, приведены сведения о публикационной активности по теме диссертации.

В первой главе, посвященной обзору литературы, систематизированы сведения о роли альтернативного сплайсинга как важного уровня посттранскрипционной регуляции и о патогенезе задержки роста плода. Охарактеризованы основные типы событий АС, рассмотрены его молекулярные основы и вклад в формирование протеомного разнообразия. Обсуждена роль нарушений плацентации и маточно-плацентарной гемодинамики в развитии ЗРП. Обоснована необходимость исследования альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках при ЗРП ввиду недостатка специфичных для различных типов клеток транскриптомных исследований в данной области. В литературном обзоре также описана роль естественного отбора в формировании репродуктивных заболеваний человека.

Во второй главе представлена наглядная схема дизайна исследования, дана подробная клинико-лабораторная характеристика обследованных групп, подробно описаны критерии включения и исключения. Подробно изложены применённые молекулярно-генетические методы, включая полнотранскриптомное секвенирование, а также современные биоинформатические подходы к анализу данных и статистической обработке результатов.

Третья глава содержит полученные автором результаты исследования и их обсуждение. Материал структурирован в пяти логически взаимосвязанных разделах третьей главы в соответствии с поставленными задачами. В первом разделе дана количественная и структурная характеристика ландшафта альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках при физиологической беременности и при ЗРП. Во втором разделе

рассмотрены различия и сходства профилей АС при изолированной и сочетанной формах патологии. Третий раздел посвящен анализу дифференциального сплайсинга при сравнении физиологической беременности и патологических состояний. В четвёртом разделе представлены данные о молекулярных особенностях умеренной и выраженной степени ЗРП. Пятый раздел отражает результаты популяционно-генетического анализа выявленных дифференциально сплайсированных генов.

Работа хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами. При обсуждении собственных результатов автор проводит сравнение с ранее полученными данными по рассматриваемой тематике. В заключении автор обобщает полученные результаты и формулирует итоговые положения, отражающие научную значимость проведённого исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах исследования.

Значимость выводов, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты, полученные в диссертационной работе Гавриленко Марии Михайловны, дополняют и углубляют знания об альтернативном сплайсинге как значимом патогенетическом факторе задержки роста плода. Принципиально важным является выявление качественных различий в профилях альтернативного сплайсинга между клиническими вариантами заболевания – изолированной и сочетанной формами, а также между умеренной и выраженной степенью тяжести. Эти данные свидетельствуют о молекулярной неоднородности ЗРП и подтверждают существование различных патогенетических траекторий развития патологического процесса. Отдельного внимания заслуживает анализ популяционно-генетических аспектов, продемонстрировавший наличие сигналов естественного отбора у части дифференциально сплайсированных генов, что расширяет представления о генетической предрасположенности к нарушению фетоплацентарного развития.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования полученных результатов для дальнейших исследований, направленных на поиск прогностических биомаркеров и потенциальных терапевтических мишеней. Работа демонстрирует перспективность совместного транскриптомного и популяционно-генетического анализа при изучении многофакторных заболеваний.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат объёмом 24 страницы отражает содержание диссертации. В нём представлены актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на

защиту, основные результаты, заключение и выводы. Оформление автореферата соответствует действующим нормативным требованиям.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Имеют ли выявленные особенности альтернативного сплайсинга прогностическое значение для определения задержки роста плода на ранних этапах беременности?
2. Какие из дифференциально сплайсированных генов, для которых обнаружены сигналы отбора, могут в перспективе иметь практическое значение для ранней диагностики нарушения развития опорно-двигательного аппарата и нервной системы плода?

Заключение

Диссертация Гавриленко Марии Михайловны на тему «Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по установлению роли альтернативного сплайсинга в молекулярных механизмах задержки роста плода, что имеет важное значение для развития генетики, патологической физиологии и персонализированной медицины.

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны по своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и

профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктор медицинских наук (1.5.7 Генетика, 3.1.20 Кардиология)



Елена Владимировна Шахтшнейдер

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Шахтшнейдер Елены Владимировны заверяю:

Ученый секретарь Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»



Татьяна Ивановна Романова

Дата: 30 марта 2026 г.

Контактная информация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; тел. +7 (383) 373-09-81, +7 (383) 264-25-16; niitpmoffice@yandex.ru; <https://iimed.ru>