

УТВЕРЖДАЮ

директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Коган И.Ю.

«19» сентября 2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертации Гавриленко Марии Михайловны на тему «Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода», представленной 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

Задержка роста плода (ЗРП) является одной из наиболее значимых проблем современного акушерства и перинатологии. Данное осложнение беременности ассоциировано с высокой частотой перинатальных осложнений, а также неблагоприятных отдалённых исходов для здоровья ребёнка. Несмотря на совершенствование методов пренатальной диагностики, включая ультразвуковой мониторинг фетометрических показателей и оценку маточно-плацентарного и плодового кровотока, вопросы раннего выявления и прогнозирования ЗРП остаются нерешёнными. Клиническая практика свидетельствует о выраженной гетерогенности течения заболевания, что требует дифференцированного подхода к наблюдению и выбору тактики родоразрешения.

В этой связи особую значимость приобретают исследования, направленные на выявление новых молекулярных механизмов, лежащих в основе плацентарной дисфункции. В последние годы становится очевидным, что помимо количественных изменений экспрессии генов существенное значение имеют качественные перестройки транскриптома, способные изменять функциональные свойства клеток плаценты, ключевым процессом которых является альтернативный сплайсинг (АС). При этом данные о роли альтернативного сплайсинга в патогенезе ЗРП крайне ограничены, особенно в отношении отдельных клеточных популяций плаценты.

Представленная диссертационная работа посвящена анализу АС в децидуальных клетках плаценты – клеточной популяции материнской части плаценты, играющей ключевую роль в физиологическом течении беременности, обеспечении иммунной толерантности и адекватной плацентации. Исследование молекулярных перестроек на уровне транскриптома позволяет расширить понимание патогенеза ЗРП и создаёт предпосылки для разработки новых диагностических и прогностических подходов в акушерской практике.

Таким образом, исследование, направленное на изучение особенностей альтернативного сплайсинга при различных вариантах течения ЗРП, является своевременным и востребованным и имеет фундаментальное значение для углубления представлений о патогенезе осложнённой беременности.

Научная новизна диссертационной работы

В диссертационной работе Гавриленко М.М. впервые охарактеризованы особенности АС в децидуальных клетках плаценты при различных клинических вариантах ЗРП. Продемонстрировано, что патологическая беременность сопровождается увеличением числа событий АС и изменением их структурного распределения. Выявлены различия в молекулярных паттернах при изолированной и сочетанной формах ЗРП, а также при умеренной и выраженной степени тяжести, что отражает неоднородность клинических проявлений заболевания. Установлена связь дифференциального сплайсинга с генами, вовлечёнными в регуляцию апоптоза, аутофагии, иммунного ответа, сигнальных путей клеточной пролиферации и морфогенеза.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Диссертационная работа существенно расширяет современные представления о молекулярных механизмах формирования задержки роста плода. Полученные данные дополняют этиопатогенез ЗРП, заключающийся в нарушении инвазии цитотрофобласта, дефектах ремоделирования спиральных артерий и дисфункции маточно-плацентарного кровотока. Работа демонстрирует, что качественная перестройка изоформного состава транскриптома может являться важным фактором развития ЗРП. Выявленные молекулярные особенности различных форм ЗРП подтверждают необходимость дифференцированного подхода к ведению беременности при данной патологии. Отдельное значение имеет совмещение транскриптомного анализа с популяционно-генетической оценкой сигналов естественного отбора, что расширяет представления о генетической предрасположенности к развитию данной патологии. Результаты диссертационного

исследования обладают потенциальной практической значимостью для генетики репродуктивных заболеваний. Выявленные особенности альтернативного сплайсинга при различных вариантах ЗРП создают основу для дальнейшего поиска молекулярных маркеров заболевания. Выявленные особенности альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках при различных формах задержки роста плода могут служить основой для разработки расширенных исследований, включающих интеграцию данных о сплайсинге, экспрессии генов, эпигенетических модификациях и белковом профиле плацентарной ткани. Полученные результаты могут быть использованы при формировании научных проектов, направленных на поиск молекулярных предикторов ЗРП.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке врачей акушеров-гинекологов, врачей генетиков, биологов и специалистов других биомедицинских направлений, внедрены в образовательный процесс в медицинских вузах и учреждениях последиplomного образования, так как работа демонстрирует междисциплинарный подход к изучению осложнённой беременности и может использоваться для формирования современных представлений о молекулярных основах развития акушерских заболеваний.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленная работа характеризуется хорошо продуманной экспериментальной и аналитической частями. Несмотря на небольшое число исследованных образцов, высокая степень достоверности полученных результатов, обеспечивается применением современных технологий (в частности RNA-seq, лазерная микродиссекция, валидация методом ПЦР в реальном времени), логичностью дизайна работы, а также использованием разнообразных подходов к биоинформатической и статистической обработке полученных результатов. Исследуемые группы сформированы обоснованно с учётом критериев включения и исключения. В работе четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Результаты исследования изложены достаточно полно и информативно. Выводы отвечают цели и задачам исследования. Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена высоким методологическим уровнем.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, из них 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 5 статей в сборниках

материалов конференций, 15 тезисов в материалах отечественных и международных конференций. Основные результаты исследования по тематике диссертации также широко представлены на российских и зарубежных конференциях разного уровня.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа Гавриленко М.М. 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.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы. Чётко сформулированы цель и задачи исследования, отражающие основные этапы работы. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту. Отражён личный вклад автора в выполнение исследования и приведены сведения о публикациях по теме диссертации. Введение демонстрирует ясное понимание автором научной проблемы и логики её решения.

Первая глава представляет собой систематизированный анализ современных представлений о молекулярно-клеточных механизмах формирования задержки роста плода. Отдельный и самый большой раздел посвящён альтернативному сплайсингу как ключевому механизму посттранскрипционной регуляции. Рассматривается роль АС в развитии многофакторных заболеваний, что позволяет автору обосновать целесообразность исследования данного механизма при ЗРП.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, дана характеристика обследованных групп пациенток, приведены критерии включения и исключения. Представлено обоснование выделения клинических подгрупп (физиологическая беременность, изолированная и сочетанная формы ЗРП, умеренная и выраженная степень тяжести ЗРП). Описана технология сбора и подготовки биологического материала. Подробно изложены применённые молекулярно-генетические методы, а также биоинформатические алгоритмы обработки данных. Данная глава демонстрирует высокий уровень методологической подготовки исследования и обеспечивает воспроизводимость полученных результатов.

Третья глава является центральной частью диссертации и изложена на 95 страницах. Материал структурирован в пять логически взаимосвязанных подглав, что отражает последовательное решение поставленных задач. В первой подглаве дана

количественная и структурная характеристика ландшафта альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности и при ЗРП. Во второй подглаве рассмотрены общие и специфические паттерны АС при изолированной и сочетанной формах ЗРП. Показано наличие как общих, так и уникальных молекулярных изменений, что подтверждает неоднородность заболевания. Третья подглава посвящена анализу дифференциального сплайсинга при сравнении физиологической беременности и патологических состояний. Проведена функциональная аннотация генов, вовлечённых в выявленные изменения, с акцентом на сигнальные пути. Возможно вторую и третью подглавы следовало бы поменять местами. В четвёртой подглаве представлены результаты сравнительного анализа умеренной и выраженной форм ЗРП. Показано, что выявленные изменения альтернативного сплайсинга при выраженной форме патологии коррелируют с особенностями гистологической картины плаценты, включая признаки выраженной плацентарной недостаточности. Пятая подглава отражает результаты популяционно-генетического анализа дифференциально сплайсированных генов. Показано наличие сигналов естественного отбора у части генов, что расширяет интерпретацию полученных данных и придаёт работе междисциплинарный характер.

Обсуждение результатов построено аргументированно, с сопоставлением полученных данных с результатами других исследований.

В заключении автор обобщает основные результаты исследования. Выводы конкретны, логично вытекают из представленных данных и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы.

В целом диссертационная работа отличается продуманной структурой, логической завершёностью и последовательностью изложения материала.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат объёмом 24 страницы содержит иллюстративный материал и адекватно отражает содержание диссертации. В нём представлены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты, приведены обобщающее заключение и выводы. Оформление автореферата соответствует действующим нормативным требованиям.

Общие вопросы и замечания по работе

В целом по структуре и содержанию диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Однако имеются некоторые вопросы:

1) Анализируемые группы достаточно существенно отличаются по срокам родоразрешения. Для плаценты это разные биологические состояния. RNA-seq в плаценте крайне чувствителен к: степени зрелости ворсин, сосудистой инволюции, уровню оксидативного стресса, децидуальной трансформации. Может ли это повлиять на результаты исследования?

2) Вами описана уникальная технология получения децидуальных клеток плаценты. Учитывая, что разница между количеством генов, вовлеченных в АС, между группами составляла не более 10%, и временные интервалы в подготовке биоматериала были достаточно «жесткими», каким образом вы проводили контроль качества данной технологии?

3) Вы достаточно много внимание уделили роли гена *DMD*, показывая его потенциальную эволюционную значимость в естественном отборе, однако ему не было уделено внимание при рассмотрении собственных данных при сравнительных исследованиях. Какие события с участием данного гена обнаружили Вы, и в каких группах?

Указанные в отзыве вопросы не снижают научной значимости диссертационного исследования. Необходимо также подчеркнуть, что рассматриваемая диссертационная работа является самостоятельным и завершенным научным исследованием.

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 изучению роли альтернативного сплайсинга в молекулярных механизмах формирования задержки роста плода, что имеет существенное значение для развития медицинской генетики, патологической физиологии и медицинской науки в целом.

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 действующей редакции), 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).

Отзыв на диссертацию Гавриленко Марии Михайловны «Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика, 3.3.3 Патологическая физиология заслушан, обсужден и одобрен на межлабораторном заседании от «10» марта 2026 года Отдела геномной медицины имени В.С. Баранова и Отдела акушерства и перинатологии (протокол № 2), утвержден на заседании Учёного совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» от «19» марта 2026 года (протокол №2).

Заведующий отделом акушерства и перинатологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук

Капустин Роман Викторович

Старший научный сотрудник лаборатории геномики
отдела геномной медицины им. В.С. Баранова
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
кандидат биологических наук

Вашукова Елена Сергеевна

Подписи доктора медицинских наук Капустина Р.В. и кандидата биологических наук
Вашуковой Е.С. заверяю:

Учёный секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
кандидат медицинских наук

Коптеева Екатерина Вадимовна

«19» марта 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Телефон: +7 (812) 679-55-51
Адрес электронной почты: iagmail@ott.ru