

ОТЗЫВ
на автореферат
диссертационной работы Деменевой Виктории Вадимовны
по теме «Роль аберрантного метилирования ретротранспозона LINE-1 в
этиологии эмбриональной гибели»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Диссертационная работа Виктории Вадимовны Деменевой посвящена актуальной научной проблеме - изучению эпигенетических факторов, влияющих на раннюю гибель эмбриональную гибель. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой самопроизвольных абортосов (до 10-15% подтверждённых клинически беременностей), значительная часть которых остаётся необъяснённой с позиций классической цитогенетики. В 40-50% случаев этиология эпизодов потери беременности требует углублённого изучения молекулярных и эпигенетических факторов.

В этом контексте ретротранспозоны LINE-1, составляющие около 17% генома человека, представляют особый интерес, поскольку нарушения их регуляции ассоциировано с нестабильностью генома, нарушениями эмбриогенеза и врожденными пороками развития. Современные данные о роли метилирования LINE-1 в преимплантационном развитии и плацентации остаются фрагментарными, что подчеркивает научную новизну и практическую значимость работы. Решение этой задачи критически важно для разработки предиктивных маркеров невынашивания, оптимизации протоколов ВРТ, снижения репродуктивных потерь, что соответствует приоритетам национальных программ в области охраны материнства и детства.

В диссертационной работе Деменевой Виктории Вадимовны проведен комплексный анализ роли нарушений метилирования LINE-1 в механизмах эмбриональной гибели, что нашло отражение в автореферате диссертации. Структура исследования логична, выносимые на защиту положения и выводы подтверждены экспериментальными данными, полученными на репрезентативных выборках спонтанных и медицинских абортосов. Работа выполнена с применением современных методов молекулярной генетики, цитогенетики, биоинформатики и статистики, что свидетельствует о её высоком научном уровне.

Авторская методология, основанная на таргетном бисульфитном массовом параллельном секвенировании, позволила выявить ключевые закономерности. Установлено, что индекс метилирования LINE-1 в хорионических ворсинах спонтанных абортосов с трисомией по 16-й хромосоме и моносомией X значительно превышает таковой у медицинских абортосов. Это свидетельствует о связи гиперметилирования LINE-1 с хромосомными аномалиями, что может объяснять механизмы геномной нестабильности при ранней эмбриональной гибели. Примечательно, что у 12,3% спонтанных абортосов с нормальным кариотипом индекс

метилирования LINE-1 оказался повышен, а у 3,4% - снижен, что подчеркивает роль эпигенетических нарушений как самостоятельного фактора риска. Особый интерес представляют данные об эволюционно древних подсемействах LINE-1 (L1PA3 и L1PA4), демонстрирующих статистически значимое повышение метилирования в группе спонтанных абортусов. Это указывает на потенциальную роль ретротранспозонов в регуляции эмбриогенеза через сохраненные эволюционные механизмы. Важным вкладом в репродуктивную медицину является выявление корреляции индекса метилирования LINE-1 с возрастом родителей. Для медицинских абортусов обнаружена прямая зависимость от возраста матери и отца, а в случаях моносомии X – выраженная связь с возрастом отца. Эти данные актуализируют вопрос о влиянии позднего репродуктивного возраста на эпигенетическую стабильность эмбрионов. Принципиально важным выводом является отсутствие связи гиперметилирования LINE-1 с привычным невынашиванием, отягощенным акушерским или гинекологическим анамнезом. Это сужает круг исследуемых причин эмбриональной гибели и фокусирует внимание на эпигенетических и геномных факторах. Уникальным аспектом работы стала демонстрация внутрисемейной корреляции метилирования LINE-1 у спонтанных абортусов с разным кариотипом, что предполагает наличие наследственных или средовых эпигенетических паттернов, влияющих на репродуктивные исходы. Функциональная значимость результатов исследования подтверждена анализом экспрессии генов *NUP153* и *YWHAB*. Установлено, что их транскрипция с альтернативных промоторов LINE-1 в ворсинах хориона значимо выше, чем с канонических, при этом уровень экспрессии обратно коррелирует с индексом метилирования. Это раскрывает механистическую связь между метилированием LINE-1 и нарушением регуляции генов, критических для клеточного цикла и транспорта нуклеопротеинов.

При общей высокой оценке работы Виктории Вадимовны Деменевой, остается не ясным вопрос – «Почему численность группы сравнения – 46 медицинских абортусов – настолько мала, что сопоставима (1 к 1) с группой моносомий по X (46 к 46-ти)?». Возможно ли продолжение исследования и увеличение численности группы сравнения в 2-3 раза, что позволило бы говорить о более высокой достоверности полученных в данной работе результатов.

В целом диссертация Деменевой В.В. вносит существенный вклад в понимание проблем репродуктивной биологии и в развитие медицинской генетики. Результаты исследования углубляют понимание эпигенетических основ эмбриональной гибели при невынашивании и открывают новые перспективы для дальнейших научных исследований.

Автореферат диссертации Деменевой В.В. написан ясно, последовательно и логично, достаточно подробно раскрывает содержание работы. Результаты исследований докладывались на конференциях, в том числе в виде устных докладов. По материалам работы опубликовано 4 статьи

в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России.

Таким образом, по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Деменева Виктория Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», кандидат медицинских наук, доцент



Ижевский Павел Владимирович

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Fmbc@fmbamail.ru.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.215.03 по диссертационной работе Деменевой Виктории Вадимовны по теме «Роль аберрантного метилирования ретротранспозона LINE-1 в этиологии эмбриональной гибели», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).



Ижевский Павел Владимирович

«28» 05 2025 г.

Подпись канд. мед. наук, доцента
Ижевского Павла Владимировича

«Заверяю»:

уч. секретарь ФГБУ «ГНЦ - ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»
ФМБА России, докт. мед. наук



Е.В. Голобородько

«28» 05 2025 г.