

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Коган И.Ю.

2024г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертации Бабовской Анастасии Александровны «Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора в формировании генетической архитектуры заболевания», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

На сегодняшний день изучению генетических основ развития многофакторных заболеваний (МФЗ) уделяется большое внимание как в России, так и за рубежом. Интерес во многом определяется высокой социальной значимостью МФЗ, представляющих глобальную проблему для мирового здравоохранения, в том числе в области репродуктивной медицины. В последнее десятилетие наблюдается рост распространенности болезней репродуктивной системы и соматической патологии у женщин, приводящие к увеличению числа осложнений во время беременности и родов. В связи с чем, исследование и поиск новых молекулярных биомаркеров акушерских заболеваний, представляет интерес как для фундаментальной науки, так и для практической медицины. Одним из наиболее тяжелых гестационных

осложнений считается преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, развивающееся после 20 недели беременности и характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, нередко отеками, а также проявлениями полиорганной недостаточности. По разным данным, преэклампсия встречается в 2-8% беременностей, является одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, в связи с чем, вопросы профилактики и ранней диагностики ПЭ обладают несомненной актуальностью. Несмотря на длительную историю изучения, этиология и патогенез этого тяжелого осложнения беременности по-прежнему остаются малопонятными. Считается, что основополагающими в патогенезе ПЭ являются нарушения при формировании плаценты, а наиболее вероятный механизм таких нарушений, заключающийся в дисрегуляции экспрессии генов, участвующих в процессах плацентации в норме, этиологически может быть связан с действием эволюционных факторов, включая естественный отбор. Существование расовых и этнических различий в заболеваемости ПЭ отчасти также можно рассматривать как последствия действия естественного отбора и приобретенных адаптивных изменений в популяциях человека. В связи с этим поиск дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ) при физиологической беременности и ПЭ в разных популяциях может существенно расширить понимание генетических причин данного осложнения беременности и установить новые аспекты этиопатогенеза на молекулярном уровне.

Основываясь на вышеизложенном, диссертационная работа Бабовской Анастасии Александровны, посвященная выявлению особенностей транскриптного профиля русских и бурятских женщин с физиологической беременностью и преэклампсией, а также изучению роли естественного отбора при формировании популяционной вариабельности транскриптома безусловно является актуальной и представляет большой интерес для науки.

Научная новизна работы

В диссертационной работе Бабовской А.А. впервые проведен анализ транскриптомного профиля децидуальных клеток плаценты, полученных из криоконсервированных образцов тканей, характерный для физиологической беременности и преэклампсии в выборках различного этнического происхождения (русских и бурятских женщин). Кроме того, в работе была впервые изучена индивидуальная и популяционная вариабельность децидуального транскриптома, а также впервые выполнен поиск сигналов отбора, действующего на уровень экспрессии в выявленных плацентарных транскриптах различных генов.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Полученные соискателем данные расширяют представления о роли эволюционных факторов в развитии и распространении такого многофакторного заболевания как ПЭ, кроме того расширяют представления о генетической предрасположенности к данному заболеванию женщин русской и бурятской национальности, что может послужить основой для ее дальнейшего более углубленного изучения. Получены новые знания о генетической компоненте ПЭ, которые могут учитываться при обсуждении механизмов развития данного осложнения беременности, а также могут быть включены в учебные программы на факультетах вузов медицинского и биологического профиля.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленная работа впечатляет своей сложностью и продуманностью. И несмотря на небольшое число исследованных образцов, высокая степень достоверности полученных результатов, обеспечивается применением современных технологий (в частности RNA-seq, лазерная

микродиссекция), достаточным объемом материала, логичностью дизайна работы, а также использованием разнообразных подходов к биоинформатической и статистической обработке полученных результатов. Экспериментальные исследования выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ). 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 сомнений не вызывает.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации. Основные результаты исследования по тематике диссертации также широко представлены на российских и зарубежных конференциях разного уровня.

Структура работы

Диссертация имеет традиционную структуру - изложена на 203 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, подробного описания материала и примененных в работе методов, результатов исследования, заключения, выводов и списков сокращений, литературы и двух приложений. Работа наглядно иллюстрирована 37 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 327 источников, из них 24 отечественных и 303 зарубежных, и характеризует глубокий анализ и детальную проработку автором изучаемой проблемы.

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

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования. В обзоре приводится современное состояние исследований в области популяционных исследований транскриптома, изучения плаценты человека, актуальная информация об этиологии и патогенезе преэклампсии, а также приводятся теории вклада естественного отбора в формирование заболеваний. Литературный обзор достаточно полно обосновывает предпосылки проведения настоящей работы и завершается аргументированным заключением.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены технологии молекулярно-генетических исследований. Приводится клиническая характеристика пациентов, описание методик получения и пробоподготовки материала. Дизайн исследования представлен в виде наглядной схемы. Значимость работы подчеркивает сложность решенных методических задач.

Глава 3 отражает полученные диссертантом результаты исследования. Результаты приведены подробно, иллюстрированы таблицами и рисунками в достаточном объеме. Автором представлены результаты анализа экспрессии генов в децидуальных клетках для русских и бурятских женщин с физиологической беременностью и преэклампсией, найдены кластеры дифференциально-экспрессирующихся генов. Проведена аннотация биологических путей, связанных с найденными генами и обсуждена их возможная связь с развитием болезни. Определены гены, ассоциированные с ПЭ, как общие, так и специфичные для популяций русских и бурят. Единственным ограничением работы является то, что в исследования включены были данные без поправки на множественность сравнений (FDR).

Отдельный раздел Главы 3 посвящен результатам оценки вариабельности полногеномного профиля экспрессии в децидуальных клетках плаценты. Автор отмечает, что согласно проведенному анализу, среди индивидов с физиологической беременностью (ФБ) межпопуляционные различия составляют 6% от общей вариабельности экспрессии, тогда как межиндивидуальные отличия составляют 67%. В тоже время среди индивидов с ПЭ межпопуляционные различия составили 1%, а межиндивидуальные 46% от общей вариабельности в экспрессии генов. Завершающие разделы Главы 3 посвящены поиску генов, подверженных действию естественного отбора, на основании расчета показателей вариабельности и соотношения их с моделями отбора, согласно количественным характеристикам. Автор описывает использующуюся модель, описывает коэффициенты, по которым оценивалось соответствие моделям отбора. Идентифицированные кластеры генов анализируются и также обсуждаются в контексте их роли при развитии нормальной и патологической беременности.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах исследования, которые в полной мере отвечают поставленным задачам. Результаты проведенного исследования расширяют представления о механизмах преэклампсии, дополняя их новыми данными о молекулярных субстратах болезни и отличительных особенностях экспрессии генов при ПЭ в разных популяциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Бабовской Анастасии Александровны включает 24 страницы машинописного текста и полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены 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.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Диссертационная работа А.А. Бабовской «Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора в формировании генетической архитектуры заболевания» имеет научное и практическое значение, выполнена на достаточном методическом уровне, достаточном объеме клинического материала и не вызывает замечаний по форме, способу изложения и содержанию работы.

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В порядке научной дискуссии целесообразно было обсудить, имеются ли особенности транскриптного профиля децидуальных клеток в различные сроки гестации (при недоношенной и доношенной беременности), так как исследуемые группы в работе были сформированы без учета данного параметра, детерминирующего морфофункциональные особенности плаценты. Почему выявлено почти двукратное преобладание количества дифференциально экспрессирующихся генов между пациентами с преэклампсией и контролем среди бурятов при сравнении с русскими? Насколько велика выявленная доля межпопуляционных различий в общей вариабельности транскриптома децидуальных клеток индивидов с преэклампсией (1%) в сравнении с аналогичными исследованиями для других заболеваний? И почему для наиболее гипо- и гиперэкспрессирующихся генов исследуемой ткани не удалось установить их связи с ПЭ?

Заключение

Диссертация Бабовской Анастасии Александровны «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 (медицинские науки), является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы – выявление общих и популяционно-специфичных черт транскриптомного профиля децидуальных клеток, вероятно связанных с тяжестью заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (в ред. от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Бабовская Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Бабовской Анастасии Александровны «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 заслушан, обсужден и одобрен на семинаре Отдела геномной

медицины им. В.С. Баранова (протокол №1 от 10.04.2024) и утвержден на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 7 от 23.04.2024 г.).

Заведующий отдела геномной медицины
им. В.С. Баранова ФГБНУ «НИИ АГиР им.
Д.О. Отта»
доктор биологических наук


Глотов Андрей Сергеевич

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


Пачулия Ольга Владимировна

Подпись д.б.н., заведующего отдела геномной медицины им. В.С. Баранова
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Глотова А.С. заверяю:

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




О.В. Пачулия

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Директор – Коган Игорь Юрьевич, член- корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, e-mail: iagmail@ott.ru).