

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук Шахтшнейдер Елены Владимировны
на диссертационную работу Бабовской Анастасии Александровны
«Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора в
формировании генетической архитектуры заболевания»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Анастасии Александровны Бабовской посвящена изучению генетической основы преэклампсии – одного из самых серьезных осложнений второй половины беременности, являющегося причиной материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Комплексный подход к изучению изменения транскрипционной активности генов в плацентарной ткани – перспективное направление исследований для определения патофизиологических механизмов осложненного течения беременности и, в частности, преэклампсии.

Роль децидуальных клеток, транскриптом которых изучается в работе Анастасии Александровны, важна для ключевых процессов поддержания здоровой беременности посредством регуляции процессов имплантации бластоцисты, инвазии клеток трофобласта, ангиогенеза, иммунных реакций на границе матери и плода.

Особый интерес в контексте изучения патогенеза преэклампсии представляют гены, дифференциально экспрессирующиеся в различных популяциях. Данные гены могут рассматриваться в качестве наиболее вероятных локусов предрасположенности к заболеваниям, распространенность которых варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Автором диссертационной работы отмечены данные ряда исследований, указывающих на существование расовых и этнических различий частоты развития преэклампсии в популяциях человека.

Современная молекулярная медицина, идентифицирующая и анализирующая генетические причины развития патологий, является одним из важнейших направлений первичной профилактики заболеваний и персонализированной медицины. В связи с вышеизложенным, представленное исследование является актуальным и перспективным для дальнейшего развития генетических исследований в области патологии беременности.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов диссертации базируется на применении в работе современных технологий молекулярно-генетических исследований, а также использовании актуальных подходов интерпретации полногеномных данных и математической статистики.

Исследование выполнено на выборках женщин с физиологической беременностью и беременностью, осложненной тяжелой формой преэклампсии. Группы были сопоставимы по основным клиническим, антропометрическим, анамнестическим характеристикам. Выборки сформированы из популяций бурятской и русской национальностей. В работе четко сформулированы критерии включения и исключения.

Экспериментальные блоки (высокотехнологичный метод получения единичных децидуальных клеток с помощью лазерной микродиссекции препаратов децидуальной ткани, выделение тотальной РНК, массовое параллельное секвенирование полных транскриптомов децидуальных клеток плаценты), включенные в дизайн диссертационной работы, выполнены на высоком методическом уровне.

Результаты исследования изложены информативно и в полном объеме. Выводы отвечают цели и задачам исследования.

Новизна научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Автором впервые изучен транскриптомный профиль децидуальных клеток плаценты с помощью технологии массового параллельного секвенирования, идентифицированы общие и специфичные для изученных популяций категории биологических процессов, связанные с развитием преэклампсии.

В работе впервые показаны дифференциально-экспрессирующиеся гены, ассоциированные с преэклампсией у русских и бурятских женщин.

Автором впервые охарактеризована меньшая межпопуляционная и межиндивидуальная вариабельность экспрессии генов в децидуальных клетках у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологической беременностью.

Новизмой обладают результаты, характеризующие роль не-нейтральной эволюции: под действием естественного отбора находится более 7% генов, транскрибирующихся в децидуальных клетках, из которых не менее ста генов также значительно изменяли уровень экспрессии между пациентками с преэклампсией и женщинами с физиологической беременностью.

Полученные в ходе выполнения настоящего исследования результаты имеют несомненную научную новизну и расширяют представление о молекулярных механизмах развития преэклампсии.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Основные результаты исследования по теме диссертационной работы представлены и обсуждены на российских и международных конференциях. По теме диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 научных статей, отражающих основные результаты диссертации, в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской

Федерации. Статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Анастасии Александровны Бабовской построена по классической форме и содержит введение, 3 главы, заключение, и 2 приложения. Материалы диссертации представлены на 203 страницах машинописного текста. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 328 источников. Работа хорошо иллюстрирована 35 таблицами и 37 рисунками.

Введение содержит информацию об актуальности, целях и задачах исследования. Приводятся данные о научной новизне, теоретической значимости, личном вкладе автора. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования. В обзоре приводится этиология и патогенез развития преэклампсии, раскрывается функциональная роль отдельных типов клеток плаценты. Автором отмечается многофакторность процесса развития патологии плаценты, включающего в себя различные изменения на уровне отдельных клеток и молекул. Подробно описаны результаты предшествующих научных исследований транскриптомного профиля плаценты человека. В литературном обзоре также описана роль естественного отбора в формировании заболеваний человека. Литературный обзор хорошо структурирован, отражает современное состояние проблемы изучения транскриптома отдельных клеток и завершается аргументированным заключением.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены технологии получения единичных децидуальных клеток плаценты и молекулярно-генетические исследования. Охарактеризованы использованные статистические методы. Приводится клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования представлен в виде наглядной схемы.

Глава 3 отражает полученные диссертантом результаты исследования. Автором представлены результаты анализа дифференциально экспрессирующихся генов при физиологической беременности и преэклампсии у русских пациенток: установлено, что изменения в транскрипционном профиле, связанные с патологическим процессом при преэклампсии в децидуальных клетках у русских пациенток, относятся к метаболизму и активности молекул – производных жирных кислот и поляризации мембраны. Показаны результаты анализа дифференциально экспрессирующихся генов при физиологической беременности и преэклампсии у пациенток бурятской национальности: установлено, что изменения экспрессионного профиля децидуальных клеток у бурятских женщин при преэклампсии затрагивают ряд путей, ответственных за процессы дифференцировки костных, хрящевых и эпителиальных клеток. Отмечается отсутствие пересечений между основными гипо- и гиперэкспрессирующимися генами, идентифицированными отдельно для русских и бурятских женщин, что свидетельствует о значительной популяционной специфичности молекулярных механизмов преэклампсии на уровне децидуальных клеток. Автором выявлено, что большинство общих дифференциально-экспрессирующихся генов были гиперэкспрессированы как у русских, так и у бурят (32 гена), однако для ряда генов наблюдалось разнонаправленное изменение экспрессии в зависимости от популяции.

Во втором разделе Главы 3 проведен анализ популяционной общности и специфичности паттернов транскриптома децидуальных клеток у обследованных женщин русских и бурят: определена высокая степень популяционных особенностей транскриптного профиля децидуальных клеток, сигнальных путей и биологических процессов, ассоциированных с дифференциально-экспрессирующимися генами.

Следующий раздел Главы 3 посвящен результатам оценки межиндивидуальной и межгрупповой вариабельности профиля экспрессии децидуальных клеток при физиологической беременности и преэклампсии в этнических выборках русских и бурят: наименьшей вариабельностью для

исследованных образцов русских и бурят при физиологической беременности обладали транскрипты, участвующие в процессах регуляции активности апоптотических ферментов, а наибольшие показатели вариабельности демонстрировали транскрипты, участвующие в процессах почечной фильтрации, регуляции АД и передачей сигналов в клетке. В группе с преэклампсией минимальными значениями межпопуляционной вариабельности обладали транскрипты, участвующие в созревании РНК, процессах клеточного деления и репарации, максимальные значения коэффициента групповой вариабельности были характерны для генов, также участвующих в репаративных процессах, процессах поляризации мембраны, формирования синаптических структур и биосинтеза холестерина.

В четвертом разделе Главы 3 представлены данные о не-нейтральной эволюции в транскриптоме децидуальных клеток. Из более семисот генов, дифференциально экспрессирующихся при преэклампсии и физиологической беременности, доля генов, для которых обнаружено действие естественного отбора, составила более 14%.

Заключительный раздел содержит результаты характеристики биологических путей, связанных с популяционной специфичностью преэклампсии и сигналами не-нейтральной эволюции в транскриптоме децидуальных клеток. Автором показано, что большая часть вариабельности экспрессии генов децидуальных клеток согласуется с моделью нейтрального дрейфа, а под влиянием отбора находятся 4,5% генов транскриптома.

Каждый раздел наглядно иллюстрирован рисунками и таблицами. При обсуждении собственных результатов автор проводит сравнение с ранее полученными данными по рассматриваемой тематике. Результаты проведенного исследования расширяют имеющиеся представления о популяционной специфичности генетической основы преэклампсии на уровне транскриптома децидуальных клеток. Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах исследования.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Достоинством работы А.А. Бабовской является как несомненная фундаментальная, так и перспективная практическая значимость. В проведенном исследовании идентифицированы потенциальные маркерные молекулы, играющие важную роль в патогенезе преэклампсии.

Принципиальных замечаний к работе нет. В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Определялись ли параметры липидного обмена и наблюдались ли различия данных параметров у обследованных женщин в изученных популяциях?
2. Спектр экстрагенитальной патологии по данным литературы у женщин бурятской национальности с преэклампсией характеризуется распространенностью ожирения и патологии почек, у женщин русской национальности с преэклампсией – артериальной гипертензией, коррелируют ли эти данные с выявленными различиями в дифференциально-экспрессирующихся генах у пациенток с преэклампсией в изученных популяциях?
3. Какие из идентифицированных потенциальных маркерных молекул наиболее перспективны для определения предрасположенности к преэклампсии в изученных популяциях?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бабовской Анастасии Александровны «Популяционная транскриптомика преэклампсии: роль естественного отбора в формировании генетической архитектуры заболевания», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук Трифионовой Е.А., в которой содержится решение научной задачи по изучению межпопуляционных особенностей транскриптома

децидуальных клеток при преэклампсии и физиологической беременности и роли естественного отбора в формировании генетической основы заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Бабовская Анастасия Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, к.м.н., (3.1.18. Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика)



Ш

Елена Владимировна Шахтшнейдер

Подпись к.м.н., в.н.с. Шахтшнейдер Е.В. заверяю.

Ученый секретарь Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, к.м.н.



Р

Татьяна Ивановна Романова

«07» 05 2024 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; niitpm.office@gmail.com; <http://www.iimed.ru>