

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Гавриленко Марии Михайловны по теме:
«Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая
физиология (медицинские науки)**

Задержка роста плода является одним из значимых осложнений беременности, ассоциированных с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов. Данное состояние имеет сложную многофакторную природу и связано с нарушениями регуляции различных молекулярных и клеточных процессов, обеспечивающих нормальное развитие плода. Несмотря на значительные достижения в медицине и физиологии, проблема профилактики и ранней диагностики задержки роста плода продолжает оставаться одной из ведущих в акушерстве, поскольку частота этого осложнения беременности не снижается и результаты некоторых работ указывают на существование расовых и этнических различий частоты развития заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе данной патологии. Применение технологий высокопроизводительного секвенирования в сочетании с современными методами биоинформатического анализа позволяет проводить детальное исследование транскриптома, существенный вклад в формирование которого вносит альтернативный сплайсинг, обеспечивающий образование различных изоформ мРНК. Вместе с тем, отечественные исследования, направленные на анализ альтернативного сплайсинга при задержке роста плода и других патологиях беременности, в настоящее время не представлены, что подчеркивает актуальность и новизну диссертационной работы.

Целью исследования было установление роли альтернативного сплайсинга генов, экспрессирующихся в децидуальных клетках плаценты, в молекулярных механизмах задержки роста плода.

В работе использована выборка из 8 женщин с физиологической беременностью, 13 женщин с изолированной задержкой роста плода (из них, выраженная форма, $n=8$; умеренная форма, $n=5$), 11 женщин с задержкой роста плода в сочетании с преэклампсией и преждевременными родами, сформированная на базе Областного перинатального центра имени И.Д. Евтушенко города Томска.

Использованы современные молекулярно-генетические (молекулярно-генетические методы включали выделение РНК и синтез библиотек, массовое параллельное секвенирование, валидация методом ПЦР в реальном времени), гистологические, клинические и параклинические методы исследования, а также статистическая и биоинформатическая обработка данных.

В данной работе автор с использованием технологии массового параллельного секвенирования изучила молекулярные механизмы задержки роста плода на уровне децидуальных клеток плаценты и охарактеризовала ландшафт альтернативного сплайсинга групп, представляющих больных и здоровых индивидов. Применение методов биоинформатического анализа обеспечило возможность интерпретации больших массивов транскриптомных данных и выявления статистически значимых изменений. Наряду с этим автором выполнен анализ генетической вариабельности исследуемых генов с использованием данных популяционных геномных ресурсов, что позволило оценить наличие сигналов естественного отбора.

В результате диссертационной работы впервые в мире охарактеризован полнотранскриптомный ландшафт событий альтернативного сплайсинга, ассоциированных с задержкой роста плода, на уровне клеточной субпопуляций плацентарной ткани. Выявлены специфичные альтернативно сплайсированные гены при изолированной и сочетанной формах задержки роста плода, а также кластеры общих генов, задействованных в ключевых биологических процессах. Определены различия в спектре альтернативного сплайсинга между выраженной и умеренной формами задержки роста плода, свидетельствующие о вовлеченности процессов апоптоза, аутофагии и клеточного гомеостаза в развитие тяжелой формы заболевания. Принципиально новыми являются результаты, связанные с изучением действия естественного отбора на гены, дифференциально сплайсированные при задержке роста плода.

Автор получила основные результаты настоящего исследования самостоятельно. Изучение литературы по теме диссертации, экспериментальная работа, анализ и обработка данных, а также написание диссертации выполнены лично автором. Диссертант участвовала на всех этапах опубликования полученных результатов и их представления на научных конференциях.

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, четырех приложений. Работа проиллюстрирована 48 рисунками и 6 таблицами. Библиографический указатель содержит 427 источников, из них 18 отечественных и 409 зарубежных.

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, из них 14 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 5 статей в сборниках материалов конференций, 15 тезисов в материалах отечественных и международных конференций.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы, ее цель и задачи, научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Материал

изложен последовательно и логично, выводы соответствуют представленным результатам исследования.

Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны «Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки), 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки) является законченным научным трудом.

Диссертационная работа полностью 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 – Гавриленко Мария Михайловна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Я, Бушуева Ольга Юрьевна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (1.5.7 Генетика)

«4» апреля 2026 г.



Ольга Юрьевна Бушуева

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: olga.bushueva@inbox.ru, тел.: 8-910-310-33-09

