

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН

Уразовой Ольги Ивановны

на диссертационную работу Гавриленко Марии Михайловны

«Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки),

3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны посвящена изучению молекулярных механизмов задержки роста плода (ЗРП), которая представляет собой клиническое проявление глубинных нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса и отражает несостоятельность адаптационных механизмов системы «мать – плацента – плод». Основной причиной задержки роста плода является плацентарная недостаточность, при которой плацента не в состоянии адекватно удовлетворить потребности растущего плода в кислороде и питательных веществах во время беременности. Предполагается, что ведущую роль в этом случае играет нарушение ремоделирования маточных спиральных артерий, питающих плаценту на ранних сроках беременности, молекулярные механизмы которого на сегодняшний день неизвестны. Несмотря на значительный объем исследований, посвященных нарушениям экспрессии генов при заболеваниях, в основе которых лежит плацентарная недостаточность, включая ЗРП, остается неохарактеризованным уровень посттранскрипционной регуляции, формирующей протеом.

Альтернативный сплайсинг (АС), являющийся ключевым посттранскрипционным механизмом, определяет изоформный состав белков и тем самым влияет на функциональную активность сигнальных каскадов, апоптотических и аутофагических процессов, иммунного ответа и клеточной дифференцировки. Особый интерес представляет изучение АС в децидуальных

клетках плаценты, обеспечивающих иммунологическую толерантность, регуляцию воспалительных реакций и развитие сосудов. Дисфункция данной клеточной популяции способна инициировать каскад патогенетических событий, приводящих к формированию плацентарной недостаточности. Принципиально важным видится выявление особенностей молекулярного патогенеза различных клинических форм ЗРП (умеренная и выраженная), поскольку именно в данном случае проявляется динамика патологического процесса.

Диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны, направленная на анализ роли альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты в патогенезе ЗРП, является своевременной, научно обоснованной и соответствует приоритетным направлениям развития современной генетики и патологической физиологии.

Научная новизна исследования

Работа обладает высокой степенью научной новизны. Впервые на уровне децидуальных клеток исследованы молекулярно-генетические механизмы ЗРП и охарактеризованы особенности патогенеза отдельных клинических форм данной патологии. Впервые установлена существенная роль АС в патогенетике ЗРП: для пациенток с ЗРП специфичный профиль альтернативного сплайсинга зафиксирован для генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, метаболизма фосфолипидов и процессинга мРНК. Показана существенная роль АС генов, вовлеченных в регуляцию аутофагии, морфогенеза и клеточного гомеостаза, в развитии выраженной формы ЗРП. Впервые установлено, что 26% дифференциально сплайсированных генов демонстрируют сигналы естественного отбора, что позволяет рассматривать ЗРП в контексте эволюционно-генетических процессов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Диссертационное исследование Гавриленко Марии Михайловны

проведено на высоком методическом уровне. Полученные автором результаты свидетельствуют о выполнении поставленных цели и задач в полном объеме. Новые данные, полученные в работе, сопоставлены с известными теоретическими положениями. Выводы и выносимые на защиту положения основаны на оригинальных экспериментальных данных, аргументированы, статистически проанализированы и соответствуют поставленным задачам исследования.

Использование комплекса современных молекулярно-генетических методов исследования, в том числе полнотранскриптомного секвенирования, валидация полученных результатов, привлечение информации из открытых источников для интерпретации полученных данных, а также корректное использование современных биоинформатических методов анализа обеспечивают высокий уровень достоверности полученных данных.

Значимость выводов, полученных в диссертации, для науки и практики

Работа выполнена в лаборатории эволюционной генетики по плану НИР НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Полученные в диссертационной работе Гавриленко Марии Михайловны результаты существенно расширяют современные представления о роли альтернативного сплайсинга как фактора задержки роста плода. Выявленные различия в ландшафте альтернативного сплайсинга между изолированной и сочетанной формами ЗРП, а также между умеренной и выраженной степенью ее тяжести, имеют принципиальное значение для понимания стадийности и гетерогенности патологического процесса.

Представленные данные вносят вклад в понимание механизмов осложненной беременности и углубляют фундаментальные представления о роли альтернативного сплайсинга при патологии репродуктивной системы.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных в перспективных исследованиях, направленных на изучение этиологии и патогенеза ЗРП, а также в программах вузовского и послевузовского биологического и медицинского образования.

Результаты диссертационного исследования неоднократно представлялись на научно-практических мероприятиях в России и за рубежом, что подчеркивает их актуальность, значимость и востребованность для мирового научного сообщества и клинических специалистов.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Гавриленко Марии Михайловны 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.

Во введении раскрывается актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, отражается личный вклад автора, приводятся данные о публикациях.

Глава 1 представляет собой обзор литературы со систематизированным анализом современных представлений о молекулярно-клеточных механизмах формирования задержки роста плода, а также о роли альтернативного сплайсинга в развитии многофакторных заболеваний. В разделе подробно рассмотрены механизмы альтернативного сплайсинга как источника протеомного разнообразия и адаптационной пластичности клетки. Приведены данные о типах событий, их молекулярных механизмах и регуляторных факторах. Отдельно обсуждается роль альтернативного сплайсинга в патогенезе многофакторных заболеваний. Освещены нарушения инвазии цитотрофобласта, дефекты ремоделирования спиральных артерий, изменения маточно-плацентарного кровотока, эпидемиологические данные и молекулярные механизмы развития ЗРП.

Автор обоснованно указывает на недостаточную изученность альтернативного сплайсинга в отдельных клеточных популяциях плаценты и

отсутствие полнотранскриптомных исследований, направленных на оценку ландшафта АС в децидуальных клетках при ЗРП.

В главе 2 (материалы и методы) приведены дизайн исследования и подробная характеристика исследованных выборок. В данной главе также подробно описаны использованные в работе молекулярно-генетические и биоинформатические методы.

В главе 3 представлено описание и обсуждение собственных результатов в 5 подглавах в соответствии с поставленными задачами. Первая подглава посвящена характеристике ландшафта альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках при физиологической беременности и ЗРП, где автор фиксирует увеличение числа событий АС при патологической беременности, анализирует их типологическую структуру и частоту встречаемости. Во второй подглаве проанализированы общие и специфические паттерны альтернативного сплайсинга при изолированной и сочетанной формах ЗРП. Третья подглава отражает анализ дифференциального сплайсинга при физиологической беременности, изолированной и сочетанной формах ЗРП. Четвертая подглава посвящена анализу различий между умеренной и выраженной формами ЗРП. В пятой подглаве описаны результаты анализа популяционно-генетических аспектов выявленных изменений.

Результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно.

В заключении автор в краткой форме подводит итог всего исследования и резюмирует ключевые положения диссертационной работы.

Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат диссертации включает 24 страницы текста с иллюстрациями и соответствует содержанию основных разделов диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями актуального ГОСТ.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, из них 14 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в базах Russian Science Citation Index (100 %), Scopus (50 %) и Web of Science (14 %), 5 статей и 15 тезисов в материалах российских и международных научно-практических мероприятий. Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения и результаты диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

При ознакомлении с диссертацией к соискателю возникли вопросы уточняющего характера:

1. Аутофагия играет защитную или патологическую роль в процессе внутриутробного развития организма?
2. Каким образом изменения активности аутофагии приводят к задержке развития плода?

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 содержится решение актуальной научной задачи по определению влияния регуляции экспрессии генов на развитие фетальной гипотрофии, имеющей существенное значение для развития 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 отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гавриленко Мария Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патофизиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

Дата: 16.03.2026 г.



Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, телефон: +7 (3822) 90-11-01, добавочный 1742 (кафедра патофизиологии), электронная почта: urazova.oi@ssmu.ru, официальный сайт: <https://ssmu.ru>.