

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)**

Нарушения внутриутробного развития плода остаются одной из актуальных проблем современной перинатальной медицины. Среди них особое место занимает задержка роста плода, которая связана с повышенным риском перинатальной заболеваемости и неблагоприятных исходов беременности. Формирование данного патологического состояния обусловлено сложным взаимодействием различных факторов и сопровождается нарушениями регуляции молекулярных и клеточных процессов, обеспечивающих нормальное функционирование системы мать-плацента-плод. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования задержки роста плода. Исследования плацентарного транскриптома – один из «путей» понимания развития и функционирования плаценты в норме, а также выявления возможных механизмов осложнений беременности. Текущие достижения в области транскриптомики плаценты получены преимущественно на цельных тканях, а исследования единичных клеток в основном проведены при физиологической беременности. В этой связи существенный интерес представляет изучение регуляции экспрессии генов и посттранскрипционных механизмов, участвующих в обеспечении нормального функционирования клеток плацентарной ткани. Одним из таких механизмов является альтернативный сплайсинг, который обеспечивает формирование различных изоформ и играет значительную роль в регуляции клеточных функций. Изучение особенностей альтернативного сплайсинга при патологических состояниях беременности представляет значительный интерес для понимания молекулярных основ нарушений внутриутробного развития.

В работе использовались современные методы клинической диагностики, высокотехнологичный метод получения децидуальных клеток с помощью лазерной микродиссекции препаратов децидуальной ткани, передовые методы молекулярно-генетического анализа и статистической обработки данных. Результаты массового параллельного секвенирования 32 транскриптомов децидуальных клеток плаценты уникальных образцов от 8 женщин с физиологической беременностью и 24 женщин с разными формами манифестации задержки роста плода позволили идентифицировать общие

и специфичные категории биологических процессов, связанные с задержкой внутриутробного развития.

Согласно представленным в автореферате данным, при изолированной задержке роста плода выявлено 88 генов со специфическими изменениями альтернативного сплайсинга, которые преимущественно связаны с процессами иммунной регуляции, фагоцитоза и клеточной адгезии. В то же время для сочетанной формы задержки роста плода характерны изменения сплайсинга 122 генов, вовлеченных в каноническую передачу сигнала NF- κ B, процессы синтеза и репарации ДНК, а также сигнальные пути, ассоциированные с онкогенными процессами.

При сравнительном анализе физиологической и патологической беременности выявлены различия в профиле дифференциального альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты. Для изолированной формы задержки роста плода отмечены изменения сплайсинга 32 генов, связанных с сигнальными путями PI3K–Akt и Wnt, регуляцией клеточного цикла и процессами трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. При сочетанной форме задержки роста плода выявлены изменения альтернативного сплайсинга 33 генов, ассоциированных с регуляцией активности ГТФаз, нуклеотидилтрансфераз и организацией цитоскелета.

Принципиально новым являются результаты, связанные с изучением действия естественного отбора на гены, дифференциально сплайсированные при задержке роста плода, задействованные в процессах регуляции клеточного цикла, ремоделирования хроматина, иммунного ответа и организации цитоскелета, что подчеркивает их потенциальную эволюционную и патогенетическую значимость. Диссертантом показано, что под действием естественного отбора находится 26% дифференциально сплайсированных генов.

Полученные в ходе выполненного диссертационного исследования новые знания расширяют представление о патогенетических путях и молекулярных мишенях при развитии тяжелого осложнения беременности – задержки роста плода.

Результаты исследования могут быть рекомендованы в практическое здравоохранение как потенциальные персонифицированные маркерные молекулы прогнозирования развития задержки роста плода.

Выводы, сформулированные в работе, отражают основные результаты. Особо следует отметить, что результаты диссертационного исследования широко представлены в печати. Результаты широко представлены на конференциях различного уровня.

Выводы и выносимые на защиту положения методологически обоснованы, являются логическим завершением поставленной цели и задачам. Принципиальных замечаний по работе нет.

Всё выше сказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Гавриленко Марии Михайловны на тему: «Альтернативный сплайсинг в патогенетике задержки роста плода» по актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов 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 присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки) и 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение, размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека»
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН



Рычкова Любовь Владимировна

«25» мая 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ).

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

Сайт: <https://health-family.ru/>

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Телефон/факс: (3952) 20-76-36

Подпись Тимова Л.В.
удостоверяю
Ведущий специалист
по персоналу

