

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Фоновой Елизаветы Алексеевны
«Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы
на проявление несбалансированных хромосомных вариантов
при нарушении репродукции у человека»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7 – Генетика**

Инактивация X-хромосомы (XCI), происходящая в раннем эмбриогенезе, - это процесс, посредством которого одна из двух X-хромосом эмбриона женского пола подвергается транскрипционному молчанию. В норме инактивация происходит случайным образом между двумя X-хромосомами и имеет равновероятный характер. Однако встречается и избирательная (асимметричная) инактивация (sXCI), когда преимущественно инактивируется X-хромосома одного из родителей, что зачастую связано с X-сцепленными формами патологий. Асимметричная инактивация X-хромосомы у женщины также может быть связана с привычным невынашиванием беременности. Инактивация X-хромосомы активно изучается и как нормальный эпигенетический процесс и как один из факторов, приводящий к картине неполной пенетрантности генетических вариантов. Несмотря на достигнутые успехи в понимании вклада асимметричной инактивации X-хромосомы в патогенез заболеваний человека, на сегодняшний день, остается неясным феномен повышенной частоты sXCI при определенных нозологиях, в том числе и при привычном невынашивании беременности. В ряде исследований показана необходимость генетического тестирования как семейных пар с невынашиванием, так и их абортного материала с целью персонализированного подхода к профилактике наследственных заболеваний. Однако при этом отсутствуют работы, изучающие проблему привычного невынашивания беременности, где выявленные X-сцепленные хромосомные варианты (CNV) у женщин-носительниц и их абортного материала были бы сопоставлены со статусом инактивации X-хромосомы. В силу этого, диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны, посвященная установлению модифицирующей роли инактивации X-хромосомы в проявлении микроделеций и микродупликаций

хромосом при невынашивании беременности и нарушении эмбрионального развития человека, является своевременным и весьма актуальным исследованием.

Фоновой Елизаветой Алексеевной в диссертационной работе для многоэтапного исследования использованы репрезентативные клинические и контрольные выборки в состав которых вошли: ткани абортивного материала (экстраэмбриональная мезодерма), полученные от 94 спонтанных абортусов с кариотипом 46,XX и 64 индуцированных (медицинских) абортусов с кариотипом 46,XX, а также лимфоциты периферической крови, полученные от 448 женщин (313 женщин с невынашиванием беременности и 135 женщин без проблем с репродукцией).

По результатам проведенного исследования Фоновой Е.А. показано, что смещение инактивации X-хромосомы статистически значимо чаще встречается среди женщин с невынашиванием беременности, чем у женщин без проблем с репродукцией. Впервые установлено, что асимметричная инактивация X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе в 30% случаев сопровождается наличием CNV на X-хромосоме, охарактеризован спектр данных патогенных CNV. Выявленные CNV на X-хромосоме представляют собой микродупликации в регионах Xq28 и микроделеции в регионах Xp11.23 и Xq24. В регионах этих микроструктурных перестроек локализованы гены, мутации в которых участвуют в формировании X-сцепленных форм умственной отсталости, а также могут приводить к эмбриональной гибели.

Автором впервые экспериментально доказана преимущественная инактивация X-хромосомы с микроделацией региона Xq24 у женщин-носительниц с помощью определения статуса метилирования в регионе мутации, что объясняет бессимптомное носительство микроструктурных хромосомных вариантов и отсутствие клинических проявлений. Впервые проведено таргетное секвенирование генов *XIST* и *XACT*, что позволило исключить эффект первичного нарушения инактивации X-хромосомы. Выявленные спектры SNP в генах *XIST* и *XACT* у женщин с sXCI представляют собой варианты с неясной клинической значимостью, что не исключает их возможной патогенности. Поиск однонуклеотидных замен в когорте женщин с асимметричным уровнем инактивации X-хромосомы, которые могли повлиять на функции генов *XIST* и *XACT*, ранее не проводился.

На основании результатов проведенного научного исследования Фоновой Е.А. разработан алгоритм диагностики патогенетически значимых CNV на X-хромосоме у женщин с невынашиванием беременности и асимметричной инактивацией X-хромосомы, обеспечивающий профилактику хромосомной патологии с использованием пренатального или преимплантационного генетического тестирования, внедренный в практическую работу Томского Медико-генетического центра.

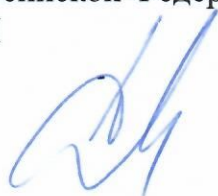
В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием комплекса современных высокоразрешающих молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических технологий, методов биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой опубликована 13 научных работ, среди которых 6 статей в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук. Автором предложен алгоритм диагностики микроструктурных перестроек у женщин с невынашиванием беременности, позволяющий выявлять среди них реально нуждающихся в молекулярно-цитогенетической диагностике, и предложить им пренатальное, либо преимплантационное генетическое тестирование для рождения здорового ребенка. Результаты исследования были должным образом представлены в виде докладов и всесторонне обсуждены на различных Российских научных форумах. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного исследования и проведенного анализа.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» является успешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое практическое значение для медицинской генетики, акушерства, существенно расширяет знания о

молекулярных механизмах нарушения эмбрионального развития человека и дает новые представления о патогенетических механизмах невынашивания беременности, полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 - Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

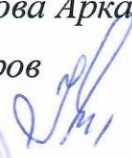
Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru



Масленников
Аркадий Борисович

«14» мая 2024 г.

Данные об организации:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю
Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1» 
«14» мая 2024 г.

Н.Ф. Прибыльцова

