

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30.05.2024 № 7

О присуждении Фоновой Елизавете Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки) принята к защите 26 сентября 2023 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.). Деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была приостановлена (Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023), в марте 2024 года

деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была возобновлена (Приказ Минобрнауки России №219/нк от 12.03.2024).

Соискатель Фонова Елизавета Алексеевна, «21» марта 1993 года рождения, в 2016 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «Лечебное дело» (г. Хабаровск). В 2018 году окончила ординатуру по специальности «Генетика» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск). С 2019 года соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории геномики орфанных болезней Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории цитогенетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор РАН Лебедев Игорь Николаевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории онтогенетики.

Официальные оппоненты:

Черных Вячеслав Борисович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции

Демикова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой медицинской генетики

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Ларионовой Валентиной Ильиничной, доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры медицинской генетики, указала, что теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о значении асимметричной инактивации X-хромосомы у женщин-носительниц X-сцепленных CNV при невынашивании беременности. Выявленная повышенная частота асимметричной инактивации ассоциирована с носительством патогенных хромосомных перестроек на X-хромосоме. На основе результатов исследования сформирован алгоритм диагностики X-сцепленных CNV у женщин с невынашиванием беременности, предназначенный для практического применения в пренатальной и преимплантационной генетической диагностике.

Диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление

несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную научную задачу – выявление вклада асимметричной инактивации X-хромосомы в патогенез невынашивания беременности.

Представленная к защите диссертационная работа Е.А. Фоновой является самостоятельной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» обсужден и одобрен на заседании кафедры медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 38 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 3 статьи опубликованы в журналах перечня ВАК. Работы, написанные при непосредственном личном участии соискателя, посвящены изучению распространенности асимметричной инактивации X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности, поиску микроструктурных хромосомных аномалий на X-хромосоме, анализу вклада эпигенетических механизмов на примере инактивации X-хромосомы в клиническое проявление хромосомных микроделений и микродупликаций.

В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. **Fonova E.A.**, Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Lopatkina M.E., Vasilyeva O.Yu., Zarubin A.A., Aleksandrova T.N., Yuriev S Yu., Skryabin N.A., Stepanov V.A., Lebedev I.N. Skewed X-chromosome inactivation as a possible marker of X-linked CNV in women with pregnancy loss // Cytogenetic and Genome Research. – 2022. – V. 162. – № 3. – P. 97-108 (Web of Science, Scopus)
2. Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Minaycheva L.I., Skryabin N.A., Lopatkina M.E., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Belyaeva E.O., **Fonova E.A.**, Salyukova O.A., Tarabykin V.S., Lebedev I.N. Delineation of clinical manifestations of the inherited Xq24 microdeletion segregating with sXCI in mothers: two novel cases with distinct phenotypes ranging from UBE2A deficiency syndrome to recurrent pregnancy loss // Cytogenetic and Genome Research. – 2020. – V. 160. – № 5. – P. 245-254 (Web of Science, Scopus)
3. Толмачева Е.Н., **Фонова Е.А.**, Лебедев И.Н. X-сцепленные CNV в патогенетике интеллектуальных расстройств // Генетика. – 2022. – Т. 58. – №. 10. – С. 1138-1154 (Web of Science, Scopus)
4. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Назаренко Л.П., Скрыбин Н.А., **Фонова Е.А.**, Беляева Е.О., Салюкова О.А., Минайчева Л.И., Павлова К.А., Затула Л.А., Лебедев И.Н. Эпигенетическая модификация X-сцепленных CNV в норме и патологии // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – № 11. – С. 29-33 (ВАК)
5. Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Никитина Т.В., **Фонова Е.А.**, Лопаткина М.Е., Затула Л.А., Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации X-хромосомы в семьях с невынашиванием беременности // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 11. – С. 81-82 (ВАК)
6. **Фонова Е.А.**, Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Лопаткина М.Е., Павлова К.А., Лебедев И.Н. X-сцепленные CNV и асимметричная

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заведующей лабораторией цитогенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктора медицинских наук, доцента Шиловой Надежды Владимировны (г. Москва).

Отзыв положительный, замечаний нет.

2. Директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Рычковой Любви Владимировны (г. Иркутск).

Отзыв положительный, замечаний нет.

3. Руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, Пчелиной Софьи Николаевны (г. Санкт-Петербург).

Отзыв положительный, замечаний нет.

4. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» кандидата медицинских наук Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск).

Отзыв положительный, замечаний нет.

5. Заведующего отделом геномной медицины им. В.С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и

репродуктологии имени Д.О. Отта», доктора биологических наук Глотова Андрея Сергеевича и старшего научного сотрудника лаборатории цитогенетики и цитогеномики репродукции отдела геномной медицины им. В.С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», кандидата биологических наук Пендиной Анны Андреевны (г. Санкт-Петербург).

Отзыв положительный, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (генетика нарушений репродукции, цитогенетика, медицинская генетика, медико-генетическое консультирование), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны оценить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация и ее сотрудники (доктор медицинских наук, профессор Ларионова Валентина Ильинична, доктор биологических наук Харченко Татьяна Владимировна) широко известна своими научными исследованиями в области медицинской генетики, цитогенетики, медико-генетического консультирования. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются

участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые положения, расширяющие фундаментальные знания об эпигенетическом феномене асимметричной инактивации X-хромосомы при нарушении репродукции у человека;

предложен алгоритм диагностики микроструктурных перестроек X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности;

доказан вклад асимметричной инактивации X-хромосомы в проявление микроделеций и микродупликаций на X-хромосоме у женщин с невынашиванием беременности.

введены новые представления о модифицирующей роли инактивации X-хромосомы в проявлении микроделеций и микродупликаций на X-хромосоме у женщин с невынашиванием беременности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о модифицирующей роли асимметричной инактивации X-хромосомы в проявлении микроструктурных хромосомных перестроек при невынашивании беременности и эмбриолетальности;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования, включая молекулярно-цитогенетические молекулярно-генетические и статистические методы для изучения первичного и вторичного смещения инактивации X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности, у спонтанных абортусов женского пола с нормальным кариотипом, для идентификации микроделеций и микродупликаций на X-хромосоме;

аргументированы и изложены результаты, свидетельствующие о потенциальной патогенетической значимости асимметричной инактивации в развитие невынашивания беременности у носителей несбалансированных микроструктурных вариантов, локализованных на X-хромосоме;

изучен вклад отдельных генетических вариантов в формирование первичной асимметричной инактивации X-хромосомы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан алгоритм диагностики микроструктурных хромосомных перестроек у женщин с невынашиванием беременности с учетом статуса инактивации X-хромосомы;

определены направления практического внедрения результатов исследования, связанные с определением характера инактивации X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности в целях профилактики репродуктивных потерь, в том числе с использованием пренатального и преимплантационного генетического тестирования;

представлены новые данные, которые могут быть использованы для изучения молекулярно-генетических механизмов формирования асимметричной инактивации X-хромосомы. Результаты исследования могут быть востребованы при чтении курсов лекций по общей генетике, медицинской генетике, генетике развития, акушерству и гинекологии в высших учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических методов, с использованием сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о механизме инактивации X-хромосомы и особенностях наследования патогенных микроструктурных перестроек на X-хромосоме;

идея базируется на анализе данных современных публикаций в области генетики нарушений репродукции, медицинской генетики, цитогенетики;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено соответствие ряда данных о вкладе явления асимметричной инактивации X-хромосомы в клиническое проявление патогенных микроструктурных перестроек на X-хромосоме;

использованы современные методы сбора и обработки информации, образцы биологического материала были получены от пациентов с установленным диагнозом после их комплексного клинического и лабораторного обследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая планирование исследования, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, лабораторные исследования, проведение молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

Основные результаты настоящего исследования получены автором лично, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (руководитель – к.б.н. Кашеварова А.А.) и лаборатории онтогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (руководитель – д.б.н., профессор РАН Лебедев И.Н.).

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель Фонова Е.А. ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 30 мая 2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи в области медицинской генетики по

изучению вклада инактивации X-хромосомы в клиническое проявление хромосомных аномалий в эмбриональном периоде развития человека, присудить Фоновой Елизавете Алексеевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Степанов Вадим Анатольевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Назаренко Мария Сергеевна

«30» мая 2024 г.