

Отзыв

**на автореферат диссертации Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему
«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**

Невынашивание беременности – одна из самых актуальных проблем современной репродуктивной медицины, оказывающая отрицательное влияние на уровень рождаемости. Частота невынашивания беременности составляет от 10 до 25 % всех беременностей. Привычное невынашивание беременности является одним из частых нарушений репродукции и наблюдается у 1–2% пар, желающих иметь детей. Установлена полиэтиологичность привычного невынашивания беременности и нарушения эмбрионального развития, включающая хромосомные нарушения, эндокринные, аутоиммунные, инфекционные заболевания, анатомические нарушения матки. Однако, почти в половине случаев этиология нарушения репродукции остается неустановленной. Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков являются различные генетические факторы, причем помимо хромосомных перестроек невынашивание беременности может быть связано с эпигенетическим статусом X-хромосомы у женщины. Механизмы инактивации X-хромосомы в основном изучали на мышинных моделях, поэтому многие эпигенетические процессы, происходящие при инактивации X-хромосомы у человека, до сих пор остаются невыясненными. Таким образом, диссертационное исследование Фоновой Елизаветы Алексеевны, посвященное поиску причин невынашивания беременности и нарушения эмбрионального развития с точки зрения модифицирующего эффекта инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при привычном невынашивании беременности является актуальным, современным и востребованным.

Диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны решает проблему поиска причин невынашивания беременности на репрезентативной выборке образцов ткани абортивного материала, периферической крови женщин с невынашиванием беременности и контрольной группы при использовании широкого спектра современных молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как массовое параллельное секвенирование, матричная сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (array CGH), мультиплексная лигазная цепная реакция (MLPA), бисульфитное секвенирование. Такой тщательно спланированный и безупречно выполненный

методический подход позволил установить, что среди женщин с невынашиванием беременности частота асимметричной инактивации X-хромосомы статистически значимо выше, 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 микроструктурных перестроек на X-хромосоме, в районах которых локализованы гены, мутации в которых участвуют в формировании X-сцепленных форм умственной отсталости, а также могут приводить к эмбриональной гибели. Несомненной заслугой автора является впервые проведенное таргетное секвенирование генов *XIST* и *XACT*, что позволило показать отсутствие эффекта первичного нарушения инактивации X-хромосомы и изучить спектр SNP в когорте женщин с асимметричным уровнем инактивации X-хромосомы. Впервые выполнено таргетное бисульфитное массовое параллельное секвенирование региона микроделеции Xq24 у женщин-носительниц с асимметричной инактивацией X-хромосомы, продемонстрировавшее неметилированное состояние X-хромосомы без делеции.

Логическим завершением и практической ценностью проведенного исследования является разработка алгоритма диагностики патогенетически значимых CNV на X-хромосоме у женщин с невынашиванием беременности и асимметричной инактивацией X-хромосомы, обеспечивающей профилактику хромосомной патологии с использованием пренатального или преимплантационного генетического тестирования.

Автореферат диссертации отражает объем проведенных диагностических и экспериментальных исследований. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных журналах перечня ВАК РФ, в том числе, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, а также неоднократно обсуждены на конференциях российского и международного уровня.

Все перечисленное выше свидетельствует о том, что диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» является самостоятельным, завершенным, научно-квалификационным исследованием, направленным на установление модифицирующей роли инактивации X-хромосомы в проявлении микроструктурных хромосомных вариантов при невынашивании беременности и нарушении эмбрионального развития человека и совершенствование методических подходов к преконцепционной и пренатальной профилактике наследственных заболеваний. Исследование имеет высокую практическую ценность, а его результаты могут быть рекомендованы к применению в практике

лабораторной генетики и в медико-генетическом консультировании. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в соответствии с п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор – Фонова Елизавета Алексеевна, несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – генетика.

Согласна 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 лабораторией цитогенетики

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,

доктор медицинских наук, доцент по специальности

«Генетика»



Н.В. Шилова

«20» мая 2024 г.

115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

Тел. 8 (499) 612-80-40;

e-mail: nvsh05@mail.ru

Подпись Н.В. Шиловой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П. Бочкова»,

К.М.Н.



Е.С. Воронина