

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему
**«МОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ИНАКТИВАЦИИ Х-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»

Диссертационное исследование Фоновой Елизаветы Алексеевны, посвященное оценке роли избирательной (асимметричной) инактивации X хромосомы (sXCI) в компенсации непротяженных несбалансированных структурных хромосомных вариантов (CNV – Copy Number Variation) X хромосомы женщин в аспекте их влияния на невынашивание беременности.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов. Важно отметить, что при анализе влияния CNV на инактивацию X хромосомы были исключены первичные молекулярно-генетические причины асимметричной инактивации X-хромосомы: во всех выявленных случаях sXCI бфло проведено определение нуклеотидной последовательности генов *XIST* и *XACT* методом массового параллельного секвенирования. Скрининг CNV был проведен с использованием метода матричной сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array CGH), который позволяет выявить CNV в геноме.

Особенно хочется подчеркнуть новизну проведенного исследования. Ранее роль инактивации X хромосомы в отношении вклада CNV в невынашивание беременности не проводилась. Впервые установлено, что асимметричная инактивация X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе в 30% случаев сопровождается наличием CNV на X-хромосоме.

В данной работе выявлен спектр патогенных CNV на X-хромосоме у женщин с sXCI, которые могут привести к невынашиванию беременности. Впервые экспериментально доказана преимущественная инактивация X-хромосомы с микроделецией региона Xq24 у женщин-носительниц с помощью определения статуса метилирования в регионе мутации, что объясняет бессимптомное носительство микроструктурных хромосомных вариантов и отсутствие клинических проявлений. Таким образом, показано, что модификация фенотипического проявления хромосомных микроделений, локализованных на X-хромосоме, может происходить посредством преимущественной инактивации X хромосомы, содержащей микроделецию.

Работа логично структурирована, а выводы полностью подтверждаются проведенными экспериментами на достаточных выборках как женщин, включенных в исследование, так и материалов абортусов.

Вопрос как предполагает автор, чем может определяться sXCI у спонтанных абортусов, учитывая тот факт, что для них не было выявлено X-сцепленных CNV? И были ли обследованы родители в данных случаях?

Результаты имеют высокий потенциал прикладного клинического применения, опираясь на предложенный автором алгоритм диагностики X-сцепленных CNV у женщин с невынашиванием беременности. Важно отметить, что данный алгоритм был апробирован на практике в трех случаях как в случае пренатальной так и преимплантационной диагностики у женщин с невынашиванием беременности с микроделецией Xq24.

По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах Перечня ВАК РФ, из них 3 статьи в журналах, реферируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Материал хорошо изложен. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертации нет.

Таким образом, по материалам, представленным в автореферате диссертационной работы Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему «МОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ИНАКТИВАЦИИ X-ХРОМОСОМЫ НА ПРОЯВЛЕНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННЫХ ХРОМОСОМНЫХ ВАРИАНТОВ ПРИ НАРУШЕНИИ РЕПРОДУКЦИИ У ЧЕЛОВЕКА», диссертация представляет собой законченный труд в области медицинской генетики, соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690), а ее автор, Фонова Елизавета Алексеевна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. - «Генетика».

Руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, доктор биологических наук
_____ Пчелина Софья Николаевна

Даю согласие на обработку персональных данных
_____ Пчелина Софья Николаевна

Дата « 08 » _____ 2024 г.

Подпись д.б.н. Пчелиной Софьи Николаевны ЗАВЕРЯЮ:



Подпись руки заверяю: Пчелина С.Н.
Специалист по кадрам
Е.В. Руденко
08 05 2024 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: + 7 (812) 338 7895

E-mail: info@ispbgm.ru

Официальный интернет-сайт: <https://www.ispbgm.ru/ru/>