

ОТЗЫВ

на автореферат 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»

Несмотря на то, что изучение асимметричной инактивации X-хромосомы в патогенезе отдельных заболеваний продолжается достаточно давно, на сегодняшний день остается неясным феномен повышенной частоты асимметричная инактивация X-хромосомы (sXCI) при определенных патологических состояниях. Наличие у женщины X-сцепленной хромосомной микроперестройки, влияющей на жизнеспособность эмбриона, может в некоторых случаях привести к рождению потомка с той же X-сцепленной перестройкой. Поэтому использование такого эпигенетического маркера, как асимметричная инактивация X-хромосомы для женщин с невынашиванием беременности и пренатально погибших эмбрионов может позволить сузить выборку для выявления X-сцепленных копий повтора (CNV), которые нарушают нормальный эпигенетический процесс инактивации X-хромосомы, а также вносят вклад в эмбриональную гибель, невынашивание беременности. Установление причины невынашивания, связанное с носительством CNV на X-хромосоме, открывает перспективы рождения здорового ребенка с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и преимплантационного генетического тестирования.

В своем исследовании Фонова Е.А. с помощью современных молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов провела поиска причин невынашивания беременности в группе семей с потерей беременности и нормальным кариотипом эмбриона. В работе показано, что среди женщин с невынашиванием беременности частота асимметричной инактивации X-хромосомы составила 6,7%, что статистически значимо ($p=0,019$) превышает частоту асимметричной инактивации X-хромосомы у женщин без проблем с

репродукцией (2,2%). При этом повышенная частота sXCI наблюдалась в группе женщин с привычным невынашиванием по сравнению с женщинами с единственным случаем спонтанного прерывания беременности в анамнезе, однако эти отличия не достигли уровня статистической значимости. Автором показано, что частота асимметричной инактивации в группе спонтанных абортусов с кариотипом 46,XX составила 7,4%, что статистически значимо выше, чем в группе контроля. Показано, асимметричная инактивация X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе в 30% случаев сопровождается наличием CNV на X-хромосоме. 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. Уменьшенная или повышенная доза этих генов может привести к сдвигу инактивации X-хромосомы у матери и гибели ее эмбрионов мужского пола либо женского, если X-хромосома с CNV остается активной.

В связи с вышеизложенным целесообразно заключить, что выявленный спектр патогенных CNV на X-хромосоме у женщин с sXCI, может 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. Практическую значимость представляет предложенный автором алгоритм диагностики микроструктурных перестроек у женщин с невынашиванием беременности, который позволяет сузить круг женщин, нуждающихся в молекулярно-цитогенетической диагностике, и предложить им пренатальное, либо преимплантационное генетическое тестирование для рождения здорового ребенка.

Выводы сформулированные в работе отражают основные результаты. Особо следует отметить, что результаты диссертационного исследования широко представлены в печати, причем 6 из 8 работ опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты доложены на конференциях различного уровня. Высказанные в публикациях и изложенные в диссертации идеи имеют перспективу широкого теоретического и практического применения.

Выводы и выносимые на защиту положения методологически обоснованы, являются логическим завершением поставленной цели и задачам.

Замечаний по работе нет.

Всё выше сказанное позволяет заключить, что, судя по автореферату, диссертационная работа Фоновой Елизаветы Алексеевны на тему: «Модифицирующий эффект инактивации X-хромосомы на проявление несбалансированных хромосомных вариантов при нарушении репродукции у человека» по актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а диссертант Фонова Елизавета Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – «Генетика»

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 ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

03.05.2024г.

Доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
директор ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции человека»



Л.В. Рычкова