

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чурносова Михаила Ивановича на диссертационную работу Меликян Люси Петросовны на тему «Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика

### Актуальность темы

Бесплодие является одной из наиболее острых проблем в области медицины и социальной сферы. По литературным данным, бесплодие встречается у 15% супружеских пар, причем нарушения фертильности у мужчин и женщин выявляют с одинаковой частотой. В 30% случаев причина бесплодия заключается в проблемах со стороны обоих партнеров, а в 50% случаев этиологический фактор остается неизвестным. Все больше исследований подтверждают значительное влияние генетических факторов на половую дифференцировку, развитие и функционирование репродуктивной системы. К таким факторам относятся хромосомные аномалии, вариации числа копий (CNV), в частности микроделеции Y-хромосомы, а также многочисленные патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах, регулирующих половую дифференцировку, формирование пола, развитие мужских половых органов, сперматогенез, секрецию и действие гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Выявление генетических и эндокринных факторов, влияющих на фертильность, является важным шагом в разработке эффективных методов диагностики и лечения бесплодия.

Одним из ключевых компонентов регуляции экспрессии генов мужскими половыми гормонами является андрогеновый рецептор (AR). Дефекты его функции, вызванные патогенными вариантами X-сцепленного гена *AR/HUMARA*, связаны с различными андроген-зависимыми заболеваниями, нарушениями формирования пола и дефектами гаметогенеза. Увеличение количества CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* (CAGn = 39 повторов) приводит к развитию нервно-мышечного заболевания Спинальный-бульбарной мышечной атрофии (СБМА), которая сопровождается эндокринными нарушениями, гипогонадизмом, гинекомастией и нарушением сперматогенеза.

Кроме того, полиморфный локус CAG гена *AR* также связан с нарушением гаметогенеза и бесплодием у мужчин и женщин, а также с развитием и прогрессированием онкологических заболеваний.

Вариабельность различных аллельных вариантов в данном локусе гена *AR* наблюдается в разных популяциях и этнических группах. Однако до настоящего времени на крупных выборках российских мужчин, охарактеризованных по параметрам спермиологического обследования и

генотипу, подобные исследования не проводились. В связи с этим, научная новизна и актуальность работы не вызывает сомнения.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Работа проведена на достаточно репрезентативной по размеру выборке мужчин из Российской Федерации (994 пациент с различными формами патозооспермии), а также с использованием достаточного материала в качестве контрольных групп (286 фертильных мужчин и 101 мужчина с нормозооспермией). Исследование выполнено с использованием современных лабораторных молекулярно-генетических и спермиологических методов, адекватных методов обработки данных и статистического анализа. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о выполнении поставленных задач, выводы и умозаключения подкреплены убедительными экспериментальными данными и полностью отражают результаты проведенного исследования.

В результате работы получены новые данные о САGn полиморфном локусе в экзоне 1 гена *AR* у мужчин российской популяции. Впервые установлены различия в количестве САG-повторов между группами мужчин с различным статусом фертильности, спермиологическими диагнозами и параметрами. Выявленная статистическая связь между наличием "коротких" САG-аллельных вариантов и риском развития патозооспермии у российских мужчин открывает новые возможности для медико-генетического консультирования бесплодных пар.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, представляют собой научно обоснованные и аргументированные утверждения. Теоретические и методические аспекты исследования, а также его практические рекомендации основаны на анализе научных работ отечественных и зарубежных ученых, занимающихся изучением этиологии сперматогенеза. Наличие более 120 источников, на которые имеются ссылки в тексте диссертации, подтверждает этот факт.

В первом разделе главы "Результаты исследования" автор проводит исследование вариабельности количества САG-повторов гена андрогенного рецептора (*AR*) и частоты различных его полиморфных вариантов у пациентов с различными спермиологическими нарушениями, а также у лиц контрольной группы и группы фертильных мужчин. Проведен поиск корреляций между формой патозооспермии и длиной САG-повторов. В исследовании также проводится сравнение групп по количеству "коротких" ( $\leq 18$ ), "средних" (19-25) и "длинных" ( $\geq 26$ ) аллелей (САG)n. С помощью методов статистической обработки данных осуществляется детальный сравнительный анализ количества САG-повторов и показателей спермограммы у сформированных групп.

## **Ценность для науки и практики результатов работы**

Впервые проведено исследование полиморфного CAGn локуса в 1 экзоне гена андрогенного рецептора (*AR*) у мужчин, проживающих на территории России, с разным статусом фертильности и различными спермиологическими диагнозами. Было установлено соотношение различных аллельных вариантов гена *AR* со статусом фертильности и выявлена возможная связь этих вариантов со сперматологическими диагнозами (различными формами патозооспермии и нормозооспермии), а также с основными параметрами сперматозоидов, такими как концентрация, общее количество в эякуляте, подвижность и морфология. При этом учитывался генотип обследованных мужчин по хромосоме Y (присутствие/отсутствие частичных делеций AZFc региона).

Установленная связь патозооспермии с наличием «коротких» CAGn $\leq$ 18 аллелей гена *AR* может рассматриваться как дополнительный генетический маркер при диагностике нарушений фертильности, обусловленных мужским фактором, у пар с бесплодием. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по медико-генетическому консультированию пациентов с бесплодием, обусловленным нарушениями фертильности и сперматогенеза у мужчин. Выявление носительства вариантов гена *AR*, ассоциированных с нарушениями сперматогенеза, может существенно повысить точность оценки репродуктивного потенциала у мужчин и способствовать улучшению вариантов лечения бесплодия в супружеских парах.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Материалы диссертации представлены в 7 печатных работах соискателя, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (3 из них в Web of Science и/или Scopus). Основные результаты диссертационной работы доложены на международных и российских конференциях.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат достаточно полно отражает основные положения диссертационной работы, соответствует ее содержанию, раскрывает научную новизну работы, основные полученные результаты.

По диссертационной работе принципиальных замечаний нет. При ознакомлении с текстом диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каков этнический состав сформированной для исследования выборки мужчин? Учитывалась ли этническая принадлежность при формировании выборки? Есть ли какие-либо литературные данные о межэтнических

различиях в спермиограммах и распределении генетических вариантов (мутаций) изучаемых генов кандидатов?

2. Отличались ли между собой экспериментальная группа и группа сравнения по основным медико-биологическим показателям (возраст, ИМТ и др.)?

3. Какие перспективы практического использования полученных результатов?

### Заключение

Диссертационное исследование Меликян Люси Петросовны на тему «Полиморфизм САG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи касающейся нарушения фертильности и бесплодия у мужчин, имеющей важное значение для генетики нарушения репродукции и медицинской генетики. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Меликян Люся Петросовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук (03.00.15 – генетика), профессор

Чурносов Михаил Иванович

11 ноября 2024 г.

308015, г. Белгород, ул. Победы д.85, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: churnosov@bsu.edu.ru тел. 8 (4722) 301403

Личную подпись  
удостоверяю  
Специалист отдела  
кадрового обеспечения  
Департамента  
организационного развития  
и кадровой политики

Чурносов М. И.  
11 11 20 24

