

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.005
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18 декабря 2024 г., протокол № 7-3

О присуждении Меликян Люсе Петросовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Полиморфизм САG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии» по специальности 1.5.7. Генетика в виде рукописи принята к защите 25 сентября 2024г., протокол №7-ПЗ, диссертационным советом 0300.005 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 08 июля 2019 года №445).

Соискатель Меликян Люся Петросовна 1991 года рождения, в 2015 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия».

С 2015 по 2017 гг. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Генетика» в Федеральном государственном бюджетном

научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

С 2017 по 2020 гг. обучалась в аспирантуре ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 1.5.7. Генетика, по которой подготовлена диссертация.

В период подготовки диссертации являлась научным сотрудником ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Диссертация выполнена на базе лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Научный руководитель – Черных Вячеслав Борисович, гражданин РФ, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова».

Официальные оппоненты:

– Полоников Алексей Валерьевич, гражданин РФ, доктор медицинских наук (03.00.15 – генетика), профессор, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

– Чурносов Михаил Иванович, гражданин РФ, доктор медицинских наук (03.00.15 – генетика), профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, заведующий НИЛ «Молекулярная генетика человека» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный

национальный исследовательский университет»,
дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук (г. Томск) в своем положительном отзыве, подписанном руководителем лаборатории инструментальной геномики научно-исследовательского института медицинской генетики, доктором биологических наук (03.02.07) Васильевым Станиславом Анатольевичем, и утвержденном директором ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, академиком РАН, доктором биологических наук, профессором Степановым Вадимом Анатольевичем, указала, что диссертация Меликян Люси Петросовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучение влияния полиморфного локуса $(CAG)_n$ гена *AR* на фертильность и сперматологические показатели у российских мужчин с нарушением фертильности, имеющей существенное значение для генетики и медицинской генетики.

В заключение отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Меликян Люся Петросовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 4 опубликованных работы, все по теме диссертации, работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных «Перечнем РУДН», «Перечнем ВАК», в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus». Общий объем публикаций 2,3 п.л.

Авторский вклад 83%.

Наиболее значимые публикации:

1. Меликян Л.П., Близнец Е.А., Поляков А.В., Миронович О.Л., Кузнецова И.А., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Седова А.О., Курило Л.Ф., Соловова О.А., Черных В.Б. Полиморфизм САG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора у российских мужчин с нормозооспермией и патозооспермией. Генетика. 2020, Том 56, № 8, С. 974-980. DOI: 10.31857/S001667582008010X (Scopus)

2. Меликян Л.П., Близнец Е.А., Штаут М.И., Седова А.О., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В., Черных В.Б. Исследование влияния САG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (*AR*) на сперматологические показатели у российских мужчин. Медицинская генетика. 2020, Том 19, № 10, С. 19-31 (Перечень РУДН, Перечень ВАК)

3. Меликян Л.П., Близнец Е.А., Штаут М.И., Седова А.О., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В., Черных В.Б. САG-полиморфизм гена андрогенового рецептора и сперматологические показатели у пациентов с патозооспермией с наличием или отсутствием микроделеций Y-хромосомы и у мужчин с нормозооспермией. Андрология и генитальная хирургия. 2021, Том 20, № 2, С. 66-77 (Scopus).

В опубликованных работах проведен анализ зависимости показателей спермиологического анализа от длины полиглутаминового тракта в группах с патозооспермией с и без наличия частичных делеций в локусе *AZFc*, а также взаимосвязь «коротких» ($САGn \leq 18$) повторов с нарушением фертильности.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

– Кузнецовой Марии Владимировны, гражданки РФ, кандидата биологических наук (03.00.03), старшего научного сотрудника лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»;

– Абрамычевой Натальи Юрьевны, гражданки РФ, кандидата биологических наук (03.00.03), заведующей молекулярно-генетической лабораторией 5-ого неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

– Глотова Андрея Сергеевича, гражданина РФ, доктора биологических наук (03.02.07), заведующего отделом геномной медицины им. В.С. Баранова ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

В отзывах отмечены актуальность проведенного исследования, достоверность полученных результатов, научная новизна и практическая значимость работы. Указано, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Доктор медицинских наук Полоников Алексей Валерьевич является известным специалистом в области медицинской генетики. В сфере его научных интересов находится генетика репродукции, изучение генетических полиморфизмов и их влияния на функции органов и систем человека. Основные публикации д.м.н. Полоникова Алексея Валерьевича по тематике диссертационного исследования:

1. Reshetnikova Y., Churnosova M., Stepanov V., Bocharova A., Serebrova V., Trifonova E., Ponomarenko I., Sorokina I., Efremova O., Orlova V., Batlutskaya I., Ponomarenko M., Churnosov V., Eliseeva N., Aristova I., Polonikov A., Reshetnikov E., Churnosov M. Maternal Age at Menarche Gene

Polymorphisms Are Associated with Offspring Birth Weight // Life (Basel). 2023;13(7):1525.

2. Бушуева О.Ю., Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Зайцев С.М., Иванова О.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П. Ген глутатионредуктазы GSR как возможный ген-кандидат предрасположенности к миоме матки // Медицинская генетика. 2021;20(3):41-46.

3. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Казанцева С.Р., Матуа А.З., Мустафина О.Е., Полоников А.В., Викторова Т.В. Сравнительный анализ полиморфного маркера RS1131341 гена NQO1 в популяциях из разных экологических регионов // Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(5):51-55.

Доктор медицинских наук Чурносов Михаил Иванович является крупным специалистом в области медицинской генетики. В сфере его научных интересов находится изучение мультифакторных и полигенных заболеваний, генов-кандидатов, влияющих на патогенез часто встречающихся заболеваний и патологических состояний, в частности, различных форм нарушения фертильности, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя. Основные публикации д.м.н. Чурносова Михаила Ивановича по тематике диссертационного исследования:

1. Головченко И.О., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А., Чурносков М.И. Роль полиморфизма rs148982377 гена ZNF789 в формировании бесплодия у больных эндометриозом // Проблемы репродукции. 2024;30(1):64-71.

2. Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Роль генетических факторов в формировании эндометриодных поражений // Акушерство, гинекология и репродукция. 2023;17(4):443–454.

3. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., Чурносков М.И., Ефремова О.А., Батлуцкая И.В., Орлова В.С. Полиморфизм генов

интерлейкинов и риск развития миомы матки // Акушерство и гинекология. 2022;7:81-87.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук является крупным научным центром, сотрудники которого активно занимаются изучением генетических аспектов нарушений репродукции, что соответствует теме диссертационной работы Меликян Люси Петросовны и подтверждается их научными публикациями.

1. Васильева О.Ю., Толмачева Е.Н., Дмитриев А.Э., Даркова Я.А., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Васильев С.А. Аберрантное метилирование генов развития плаценты в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16 // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024;28(2):198-203.

2. Никитина Т.В., Саженова Е.А., Толмачева Е.Н., Суханова Н.Н., Васильев С.А., Лебедев И.Н. Сравнительная цитогенетика анэмбрионии и неразвивающейся беременности у человека // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023;27(1):28-35.

3. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Беляева Е.О., Салюкова О.А., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Федотов Д.А., Лебедев И.Н. Диагностика X-сцепленных CNV в семьях с задержкой нервно-психического развития // Медицинская генетика. 2022;21(11):48-51.

4. 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;162(3):1-12

5. Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Yu., Markov A.V., Zhigalina D.I., Zatula L.A., Lee V.A., Serdyukova E.S., Sazhenova EA., Nikitina T.V., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. LINE-I retrotransposon methylation in

trophoblast of first trimester miscarriages with aneuploidy // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021;38(1):139-149

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная концепция, позволившая выявить качественно новые факторы, влияющие на фертильность у мужчин;
- предложены оригинальные суждения о наличии специфических полиморфных вариантов гена рецептора андрогенов (*AR*), предрасполагающих к нарушению фертильности у мужчин;
- доказано наличие связи олигозооспермии с носительством «коротких» ($CA_{Gn} \leq 18$) повторов в экзоне 1 гена андрогенного рецептора (*AR*).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- выявлены генетические факторы риска нарушения мужской фертильности, увеличивающие шанс развития нарушений сперматогенеза и олигозооспермии;
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные молекулярно-генетические и статистические методы исследования;
- изложены новые данные о частоте различных CA_{Gn} полиморфных вариантов гена андрогенного рецептора у мужчин с нарушением фертильности без частичных делеций в локусе *AZFc* хромосомы *Y* и с наличием таковых, фертильных мужчин и мужчин с нормозооспермией на территории Российской Федерации;

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

- разработаны и внедрены в практику работы ФГБНУ «МГНЦ имени

академика Н.П. Бочкова» рекомендации для врачей генетиков и репродуктологов при консультировании супружеских пар или мужчин с нарушением фертильности, у которых выявлен 18 аллель при анализе количества CAG-повторов в экзоне 1 гена рецептора андрогенов (*AR*);

– определены новые генетические маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования развития нарушения фертильности у мужчин;

– представлены практические рекомендации для выявления причины нарушения фертильности, связанной с нарушением сперматогенеза и патозооспермией неясного генеза у мужчин с бесплодием в браке.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– результаты получены на сертифицированном оборудовании. Воспроизводимость результатов показана с помощью метода детекции с наличием нескольких контролей для подтверждения результативности;

– теория построена на известных проверяемых фактах и согласуется с опубликованными ранее данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта по изучению факторов, вовлеченных в развитие бесплодия у мужчин;

– использованы современные методы исследования, адекватные поставленным целям и задачам, выполнена тщательная статистическая обработка полученных данных с применением современного программного обеспечения.

Личный вклад соискателя состоит в детальном изучении отечественной и зарубежной литературы, на основании анализа которой было определено основное направление представленного исследования, сформулирована его цель и поставлены задачи, а также предложены пути их решения; непосредственном участии в проведении всех этапов исследования, включая формирование изучаемых групп, анализ клинических данных, выполнение

молекулярно-генетических исследований и статистических расчетов, подготовку научных статей и текста диссертационной работы.

На заседании 18.12.2024 диссертационный совет принял решение присудить Меликян Люсе Петросовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 12, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) Асановым Алием Юрьевичем; доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Благодоровым Михаилом Львовичем; доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зотовой Татьяной Юрьевной.

Председательствующий на заседании:
Председатель диссертационного совета
д.б.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н., доцент

18.12.2024 г.



Азова М.М.

Гигани О.О.