

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Меликян Люси Петросовны на тему «Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика

Бесплодие является одной из наиболее актуальных и распространенных проблем в области здравоохранения. Несмотря на различия в распространённости бесплодия в различных странах, отсутствие беременности в течение года наблюдается у 10-25% пар. Причины бесплодия могут быть связаны как с мужскими, так и с женскими факторами. В 30% случаев причиной является заболевание мужчины, в 35% - женщины, а в 15% - заболевания обоих партнеров. В оставшихся случаях причина бесплодия установить не удастся.

Этиология мужского бесплодия весьма разнообразна и может быть вызвана как генетическими, так и средовыми факторами, а также их взаимодействием. Генетические дефекты, связанные с мужским бесплодием, включают все типы мутаций, затрагивающих гены, контролирующие сперматогенез, секрецию и действие гормонов (релизинг-гормона, гонадотропных, половых). К наиболее распространенным генным нарушениям, негативно влияющим на репродуктивную функцию у мужчин, относятся мутации в генах муковисцидоза (*CFTR*) и андрогенного рецептора (*AR/HUMARA*). Пациенты как с "длинным", так и с "коротким" полиглутаминовым трактом имеют повышенный риск нарушения сперматогенеза и репродуктивной функции. Однако влияние CAG-повторов гена *AR* на сперматогенез и бесплодие требует более детального изучения.

Выявление корреляций между количеством CAG-повторов и характеристиками спермограммы позволит лучше понять этиопатогенетические факторы мужского бесплодия, возможно, расширит диагностические возможности лабораторий и улучшит этап медико-генетического консультирования.

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 диссертационного исследования впервые в России получены новые данные о CAGn полиморфном локусе в экзоне 1 гена *AR* у российских мужчин. Впервые в России выявлены определенные различия по числу CAG-

повторов между группами мужчин с разным статусом фертильности, сперматологическими диагнозами и параметрами. Выявлено статистическая связь между наличием "коротких" CAG-аллельных вариантов и риском развития патозооспермии у мужчин российской популяции. Установленные молекулярно-генетические особенности в подгруппах создают теоретическую базу улучшения медико-генетического консультирования бесплодных пар.

Вопросы и замечания по работе

Производилось ли кариотипирование, определение носительства патогенных вариантов в других генах (к примеру, CFTR), оценивались ли гормональный статус, а также влияние средовых факторов (стресс, курение, малоподвижный образ жизни, воздействие радиации и химиотерапии в анамнезе) для исключения других причин патозооспермии? Чем может быть обусловлена большая вариабельность количества CAG повторов в группе мужчин с патозооспермией без делеций в локусе AZF в сравнении с мужчинами с делециями? Как доказывалось отсутствие нарушений фертильности у мужчин из подгруппы контроля (фертильная группа) помимо наличия у них детей (т.к. наличие детей не всегда исключает патологию спермограммы)? Являлось ли критерием исключения в эту группу рождение детей в результате программ ВРТ с использованием ИКСИ?

доктор биологических наук (специальность 03.02.07 — генетика), заведующий отделом геномной медицины им. В. С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»

Готов А.С.

Подпись Глотова А.С. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», кандидат медицинских наук

Пачулия О.В.

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта»)

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, iagmail@ott.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

Диссертационная работа Меликян Люси Петросовны посвящена одной из наиболее значимых медико-социальных проблем – бесплодию, а именно, оценки влияния 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.

Цель и задачи диссертации четко сформулированы и обоснованы. В процессе выполнения диссертационного исследования был проведен сравнительный анализ влияния (CAG)_n-полиморфного локуса гена андрогенового рецептора *AR* на фертильность и сперматологические показатели у российских мужчин с нарушениями фертильности.

Исследование было проведено на репрезентативной выборке мужчин из Российской Федерации (994 пациента с различными формами патозооспермии) и включало достаточное количество контрольных групп (286 фертильных мужчин и 101 мужчина с нормозооспермией).

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

Оформление автореферата соответствует традиционным стандартам, принципиальных замечаний по работе нет.

Материалы диссертации Меликян Л.П. 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.

Автореферат Меликян Л.П. достаточно полно отражает основные положения диссертационной работы, соответствует ее содержанию, раскрывает научную новизну работы, основные полученные результаты. Автореферат диссертации изложен на 24 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из разделов: общая характеристика работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего исследования, список сокращений, список работ по теме диссертации и резюме. Автореферат имеет 5 иллюстраций и 5 таблиц, хорошо отражающих основные результаты работы.

Диссертационное исследование Меликян Люси Петросовны на тему «Полиморфизм CAG-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.

Зав. молекулярно-генетической
лабораторией 5 неврологического отд.
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
канд. биол. наук

Абрамычева Наталья Юрьевна

« 02 » февраля 2024 года

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных.

Абрамычева Наталья Юрьевна

Подпись к.б.н. Абрамычевой Н.Ю. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
канд. мед. наук



Сергеев Дмитрий Владимирович

« 02 » февраля 2024 года

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН); 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: +7 (495) 374-77-76, email: center@neurology.ru

Сведения о рецензенте: Абрамычева Наталья Юрьевна, раб.тел.: +7 (495) 490-22-21, email: abramicheva@neurology.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации
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

Диссертационная работа Меликян Л.П. посвящена гену андрогенового рецептора (AR) - одному из важных регуляторов мужского полового созревания. Нарушения функционирования данного гена приводят к различным андроген-зависимым заболеваниям, нарушениям формирования пола и дефектам сперматогенеза.

Различные варианты генетических полиморфизмов в гене AR могут приводить к абсолютному бесплодию, преждевременному прекращению репродуктивной функции или к тому, что она будет реализована только при помощи хирургического вмешательства и методик ВРТ. Этот вопрос крайне важен для супружеских пар, планирующих деторождение и сталкивающихся с проблемами в данном вопросе. Известно, что мужское бесплодие является причиной бездетности примерно в половине семей.

Накопление данных о геномных вариациях в российской популяции является первостепенной задачей для решения демографических проблем, это поможет повысить эффективность программ ВРТ за счет ранней диагностики генетических патологий, приводящих к бесплодию, в частности мужскому.

Вариабельность количества повторов в первом экзоне гена *AR* в различных популяциях и этнических группах изучалась довольно широко и общепризнанная точка зрения состоит в том, что увеличение количества повторов (26 и более) ведет к снижению чувствительности к тестостерону, что может приводить к нарушению сперматогенеза и повышенному риску развития олигозооспермии.

Работа Меликян Л. П. сделана на крупной выборке российских мужчин, прошедших сперматологическое обследование (994 пациента с различными формами патозооспермии и 387 с нормозооспермией), после чего определялось количество повторов в гене AR для каждой формы патозооспермии. Кроме того, учитывалось наличие делеции в гене *AZF*, которая также является ключевым фактором нарушений мужской фертильности.

Основным результатом работы стало выявление статистически значимой корреляции между наличием «коротких» CAG-аллельных вариантов и риском развития патозооспермии у мужчин российской популяции, тогда как корреляции с наличием 26 и более повторов выявить не удалось. Ранее «короткие» повторы в данном локусе ассоциировались с повышенным риском рака простаты. Новые данные по российской популяции, полученные в работе

Меликян Л. П., могут поменять подход к трактовке результатов, анализов количества повторов в гене андрогенового рецептора.

Небольшое замечание касается метода детекции количества САГ-повторов: автор применял ПЦР с последующим ПААГ-форезом. Но в настоящее время существует гораздо более точные и технологичные методы – например фрагментный анализ продуктов ПЦР на генетическом анализаторе.

Полученные автором результаты соответствуют поставленным задачам. Выводы и заключения основаны на экспериментальных данных и полностью соответствуют результатам исследования.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Меликян Люся Петросовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Старший научный сотрудник лаборатории

молекулярно-генетических методов

Института репродуктивной генетики

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

к.б.н. Кузнецова М.В.

Подпись Кузнецовой М.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»



к.м.н., доцент Павлович С.В.

28.11.24