

«Утверждаю»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Медико-
генетический научный центр имени академика
Н.П. Бочкова»,
доктор Медицинских наук, академик РАН

Куцев Сергей Иванович



» 11 июля 2021 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Диссертация «Полиморфизм САG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии» выполнена в лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

В период подготовки диссертации соискатель Меликян Люся Петросовна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в должности научного сотрудника.

Меликян Люся Петросовна окончила в 2015 г. медико-биологический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия». В 2017 году окончила клиническую ординатуру по специальности «Генетика» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». В 2017 г – 2020 гг. обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» по специальности 1.5.7. Генетика (30.06.01 «Фундаментальная медицина»).

Диплом об окончании аспирантуры по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина № 107704 0260877 от 30 сентября 2020 г. выдан Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Соискатель сдал

необходимые экзамены: иностранный язык («отлично»), история и философия науки («отлично»), 1.5.7. Генетика («хорошо»).

Научный руководитель – Черных Вячеслав Борисович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета ФГБНУ МГНЦ 20.11.2017 года, протокол № 9.

Название темы диссертационного исследования в окончательной редакции было утверждено на заседании Ученого совета ФГБНУ МГНЦ, 16.11.2020 года, протокол № 10.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Меликян Люси Петросовны «Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии» посвящена актуальной проблеме медицинской генетики – изучению взаимосвязи длины CAG-повторов с нарушением фертильности у мужчин с различными типами патозооспермии. Работа содержит решение актуальных задач, имеющих большое теоретическое и практическое значение.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор непосредственно участвовал в разработке схемы эксперимента, постановке целей и задач, выборе методов исследования, проведении всех этапов эксперимента. При участии автора сформированы выборки пациентов с нарушением фертильности и группы сравнения, проведено молекулярно-генетическое исследование, оценены его результаты. Автором проанализирована литература по теме диссертации, обработаны и проанализированы полученные результаты, проведен математический и статистический анализ данных, сформулированы основные результаты и выводы и написана рукопись. Результаты настоящего исследования опубликованы в рецензируемых журналах, а также представлены на российских и зарубежных научных конференциях лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена на репрезентативной по объему выборке – 1378 индивидуумов, в том числе 994 мужчин с нарушением фертильности и 387 мужчин с нормозооспермией или фертильные мужчины (с доказанным отцовством). Исследование выполнено с использованием общепринятых клинических и лабораторных методов (спермиологическое исследование), современных молекулярно-генетических методов диагностики и адекватных методов статистической обработки данных анализа. Для теоретического

обоснования и сравнительного анализа проанализировано большое количество источников отечественной и зарубежной литературы. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о выполнении поставленных задач, выводы и умозаключения подкреплены убедительными экспериментальными данными и полностью отражают результаты проведенного исследования.

Новизна и практическая значимость

Впервые на репрезентативной выборке исследован полиморфный CAGn локус в экзоне 1 гена *AR* у российских мужчин с различным статусом фертильности и сперматологическими диагнозами (мужчин с нормозооспермией, пациентов с бесплодием, связанным с патозооспермией неясного генеза). Исследована связь различных аллельных вариантов гена андрогенного рецептора с формами патозооспермии и их возможная корреляция со сперматологическими показателями, в том числе у мужчин, имеющих различный генотип (по наличию/отсутствию частичных делеций AZFc региона хромосомы Y).

Оценено влияние полиморфизма CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенного рецептора (*AR*) на сперматогенез и мужскую фертильность, развитие их нарушений у российских мужчин с различным статусом фертильности и сперматологическими диагнозами. Исследованы формы патозооспермии и сперматологические показатели у мужчин с патозооспермией и нормозооспермией с различным количеством CAG-повторов, их возможная связь с различными аллельными вариантами гена *AR*, в том числе учитывая генотип по хромосоме Y. Наличие взаимосвязи генотип-фенотип, например, при обнаружении повторов $CAGn \leq 18$, позволит установить диагноз нарушение фертильности или бесплодие мужской фактор в супружеской паре и начать раньше оказание помощи в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ, ЭКО/ИКСИ), у которых ранее было установлено бесплодие неясного генеза. Разработаны практические рекомендации по медико-генетическому исследованию CAGn-полиморфизма гена андрогенного рецептора (*AR*) у мужчин с нарушением фертильности, консультирования пациентов с бесплодием, связанным с нарушением сперматогенеза и мужской фертильности.

Ценность научных работ соискателя

Результаты диссертационной работы вносят существенный вклад в изучении зависимости нарушения сперматогенеза и бесплодия у мужчин от длины CAG-аллелей. В публикациях освещены основные аспекты диссертационного исследования: какова связь спермиологических показателей от длины CAG-повторов, выявлена зависимость патозооспермии от «коротких» $CAGn \leq 18$ аллелей. Результаты научно-квалификационной работы (диссертации) Меликян Люси Петросовны вносят вклад не только в улучшение диагностики мужчин с

нарушением фертильности, но также способствуют расширению знаний о влиянии CAG-полиморфизма на показатели эякулята.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки) – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни», «Молекулярные и цитологические основы наследственности», «Мутационная изменчивость». Работа включает в себя обсуждение наследственных болезней, медицинской генетики, генетики человека, генетику нарушений репродукции.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

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). В опубликованных научных работах и автореферате полностью отражены основные результаты диссертации, положения и выводы.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

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 CAG-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, Web of Science)

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 CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматологические показатели у российских мужчин. Медицинская генетика. 2020, Том 19, № 10, С. 19-31 (РИНЦ)

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. CAG-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)

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 N 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационная работа «Полиморфизм САG-повторов гена андрогенного рецептора при патозооспермии и мужском бесплодии» Меликян Люси Петросовны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Заключение принято на совместном межлабораторном заседании Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Присутствовало на заседании 36 чел. Результаты голосования: «за» - 36 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 8 от «08» июня 2021 г.

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени
академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук, доцент

Ижевская Вера Леонидовна

Личную подпись *В. А. Ижевская*
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»
Воронина Е.С. *Е.С. Воронина*

