

УТВЕРЖДАЮ:  
Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова  
Российской академии наук  
Член-корр. РАН Н.К. Янковский



«12» мая 2016 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### *Федерального государственного Бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук*

Диссертация «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

В период подготовки диссертации с 2011 по 2015 гг. Хаджиева Марьям Борисовна обучалась в очной аспирантуре в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

С мая 2013 года по настоящее время работает в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника.

В 2011 г. окончила Кабардино-Балкарский государственный университет по специальности «Биология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2016 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Научный руководитель – д.б.н., проф. Абилов Серикбай Каримович, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

По итогам рассмотрения диссертации «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» принято следующее **заключение:**

**Актуальность исследования.** Проплапс тазовых органов (ПТО) – распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся опущением и выпадением тазовых органов в результате ослабления связочно-мышечного аппарата. ПТО часто сопровождается рядом анатомических и функциональных расстройств, которые влияют на физическое и психоэмоциональное состояние женщины. Поскольку в настоящее время самым распространенным и эффективным методом лечения ПТО является хирургическое вмешательство, ПТО не только осложняет жизнь женщин, но и является тяжелой экономической нагрузкой на систему здравоохранения. Наряду со старением и вагинальными родами важную роль в развитии ПТО играют генетические факторы. Изучение генетических факторов и их взаимодействия с клиническими факторами полезно не только для обоснования методов профилактики прогрессирования заболевания, но и в перспективе для его лечения.

#### **Научная новизна**

1. Впервые исследованы в ассоциации с пролапсом тазовых органов таргетные полиморфные варианты, обеспечивающие полное покрытие генов *FBLN5*, *LOXL1* и *FBLN3*. Для гена *FBLN5* зарегистрирован рисковый гаплотип, состоящий из 12 аллелей. На примере гена *FBLN5* впервые показана роль комбинации клинических (неоднократные роды, макросомия плода, травмы мягких родовых путей) и генетических факторов риска развития ПТО.

2. Впервые верифицирована на независимой выборке корреляция участка хромосомы 9q21 с развитием тяжелых форм пролапса в семьях европеоидов. Впервые показана целесообразность подбора полиморфных вариантов при планировании ассоциативных исследований с помощью ресурса RegulomeDB, обычно применяющегося для *post-hoc* (т.е. апостериорного) анализа результатов широкогеномных исследований.

3. Впервые выполнен поиск по каталогу PheWAS полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ПТО. Биоинформатическими методами показана перспективность изучения роли вариабельности групп генов, не относящихся к традиционно изучаемым в связи с данным заболеванием генам.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Генетический статус, определяемый носительством выявленных рисковых аллелей и гаплотипов гена *FBLN5* и *LOXL1*, в том числе и в комбинации с клиническими факторами (с неоднократными родами, макросомией плода, травмами мягких родовых путей), может быть применен при прогнозировании повышенного риска развития ПТО у женщин любого возраста для последующей разработки комплексных

превентивных мер (от коррекции образа жизни, характера родоразрешения, до возможной рекомбинантной терапии) с целью уменьшения риска возникновения ПГО, профилактики прогрессирования заболевания и развития тяжелых форм дисфункции тазового дна. В дальнейшем целесообразно изучить выявленную в ассоциации с ПГО группу генов, контролирующую минеральную плотность костей, в частности ген *SP7*. Экспериментальные и биоинформатические подходы, используемые нами в данной работе, могут быть рекомендованы при выполнении аналогичных ассоциативных исследований.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов молекулярной генетики, статистического и биоинформатического анализа. Результаты, полученные Хаджиевой М.Б., достоверны и воспроизводимы.

#### **Соответствие диссертационной работы избранной специальности**

Диссертационная работа соискателя Хаджиевой М.Б. соответствует избранной специальности 03.02.07 – генетика (согласно п.п. 12, 15 Паспорта номенклатуры специальностей научных работников по данной специальности).

#### **Личный вклад автора в исследование**

Автор лично выполняла выделение ДНК, подбор праймеров, постановку и детекцию ПЦР, статистический анализ результатов и частично биоинформатический анализ с использованием современных программных пакетов. Марьям Борисовна лично оформляла результаты для представления в виде тезисов, докладов на научных конференциях, а также принимала активное участие в написании и опубликовании статей по результатам работы.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в печатных работах**

Основные положения и результаты диссертационного исследования изложены автором в 13 печатных работах, в том числе в 5 статьях, 4 из которых в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и в 6 тезисах научных конференций, также получено 2 патента на изобретение. В опубликованных работах полностью изложен материал диссертации.

Диссертация Хаджиевой Марьям Борисовны на тему «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» является научно-квалификационной работой, в рамках которой автором была изучена молекулярно-генетическая природа опущения и выпадения тазовых органов у женщин, в том числе и в сочетании с клиническими факторами риска. Полученные результаты будут способствовать разработке методов ранней диагностики и профилактических мер для предупреждения и замедления развития данного заболевания. Работа Хаджиевой М.Б. соответствует критериям, которым

должна отвечать диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертация на тему «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» Хаджиевой Марьям Борисовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Заключение принято на межлабораторном семинаре отдела генетической безопасности. На заседании присутствовало 16 чел. Результаты голосования: «за» - 16 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол от 14 апреля 2016 г.

Руководитель семинара,  
зав.лаб. ИОГен РАН,  
проф., д.б.н.



Муха Д.В.