

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.214.01 НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ ИМ. Н.И.
ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 01.11.2016 протокол №11

О присуждении Хаджиевой Марьям Борисовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 28 сентября 2016 г., протокол №6, диссертационным советом Д 002.214.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН), Москва, 119991, ГСП-1, ул. Губкина, д.3, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Хаджиева Марьям Борисовна, 1988 года рождения, в 2011 году окончила Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова по специальности биология.

В 2015 году Хаджиева М.Б. окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук; работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Научный руководитель – д.б.н., проф. Абилов Серикбай Каримович, зам. директора по научной работе Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Официальные оппоненты: Климов Евгений Александрович – д.б.н. (специальность 03.02.07 - генетика), доцент, вед. науч. сотр. кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ); Машкина Елена Владимировна – д.б.н. (специальность 03.02.07 - генетика), доцент кафедры генетики Академии биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ) дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» (МГНЦ), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном д.б.н., доцентом, зав. лаб. эпигенетики Стрельниковым В.В., указала, что диссертационная работа по своему содержанию, уровню выполнения научных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК России, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Ответы на замечания см. стенограмму заседания.

Соискатель имеет 31 опубликованную научную работу, в том числе по теме диссертации – 13; опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 5; в тематических научных сборниках и в материалах всероссийских и международных конференций - 8; получено 2 патента на изобретение. Научные результаты, изложенные в диссертационной работе, получены соискателем лично. Наиболее значительные публикации в рецензируемых научных изданиях: 1) **Khadzhieva MB, Kamoeva SV, Chumachenko AG, Ivanova AV, Volodin IV, Vladimirov IS, Aibilev SK, Salnikova LE. Fibulin-5 (FBLN5) gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse// Maturitas.**

– 2014. – Vol. 78(4). – P.287-292. 2) Макаров О.В., Камоева С.В., Хаджиева М.Б., Иванова А.В., Чумаченко А.Г., Абилев С.К., Сальникова Л.Е. Связь полиморфизма гена FBLN5 с риском развития пролапса тазовых органов у женщин с травмами мягких родовых путей// Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С.42-50. 3) **Khadzhieva MB**, Kolobkov DS, Kamoeva SV, Ivanova AV, Abilev SK, Salnikova LE. Verification of the Chromosome Region 9q21 Association with Pelvic Organ Prolapse Using RegulomeDB Annotations// Biomed Res Int. – 2015; Article ID:837904. 4) **Хаджиева М.Б.**, Камоева С. В., Иванова А. В., Абилев С. К., Сальникова Л. Е.. Полиморфизм генов, контролирующих процессы эластогенеза, и риск развития пролапса тазовых органов у женщин// Генетика. – 2015. – том51. – №10. – С. 1191–1198. 5) Lyubov E. Salnikova, **Maryam B. Khadzhieva**, Dmitry S. Kolobkov. Biological findings from the PheWAS Catalog: focus on connective tissue related disorders (pelvic floor dysfunction, abdominal hernia, varicose veins and hemorrhoids)// Hum Genet. – 2016. – Vol.135(7). – P.779-95. DOI: 10.1007/s00439-016-1672-8.

На диссертацию и автореферат отзывы прислали: 1) Джамбетова П.М., д.б.н., доцент, проф. кафедры клеточной биологии, морфологии и микробиологии Чеченского гос. университета, г. Грозный; 2) Колумбаева С.Ж., д.б.н., проф. кафедры генетики и молекулярной биологии Казахского Национального Университета им. Аль-Фараби, Республика Казахстан, г. Алматы; 3) Полоников А.В., д.м.н., проф. кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского гос. мед. университета; 4) Реутова Н.В., д.б.н., вед. науч. сотр. Кабардино-Балкарского научного центра РАН, г. Нальчик; 5) Хусаинова Р.И., д.б.н., доцент, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (ИБГ УНЦ РАН). Все отзывы положительные. Ответы на замечания см. стенограмму заседания.

Выбор официальных оппонентов определяется их большим опытом работы в области молекулярно-генетических исследований, направленных на

изучение генетических факторов развития многофакторных заболеваний, наличием публикаций в ведущих международных и отечественных изданиях по тематике работы. Выбор ведущей организации обосновывается высоким уровнем проводимых в ней исследований по генетике человека и медицинской генетике, включая такие проблемы, как структурно-функциональный анализ генома человека на молекулярном, биохимическом, клеточном и организменном уровнях; распространение, этиология и патогенез наследственных болезней, их диагностика, профилактика и лечение; мутационный процесс у человека, изменения генофонда популяций человека в связи с техногенными загрязнениями среды обитания, а также высоким уровнем и профессионализмом научно-педагогических кадров.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- выявлено влияние варибельности генов *FBLN5* и *LOXL1*, участвующих в организации и восстановлении эластических волокон, на риск развития пролапса тазовых органов (ПТО);
- установлена связь гена *FBLN5* с процессами поддержания баланса и синтеза *de novo* в уже поврежденных или активно обновляющихся тканях мягких родовых путей;
- на независимой российской выборке со спорадической формой ПТО верифицирована ассоциация участка хромосомы 9q21 с развитием ПТО, зарегистрированная в семьях европеоидов в рамках полногеномного анализа сцепления;
- впервые показана целесообразность подбора полиморфных вариантов с помощью ресурса RegulomeDB при планировании ассоциативных исследований;
- с помощью мета-анализа собственных экспериментальных и литературных данных подтверждена корреляция генотипа rs1800255-A/A гена *COL3A1* с развитием ПТО;

- биоинформатический анализ генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с ПТО по каталогу PheWAS, выявил связь риска развития пролапса с группой генов, отвечающих за минеральную плотность костной ткани в NHGRI GWAS каталоге.

Теоретическая и практическая значимость работы. Генетический статус, определяемый носительством выявленных рискованных аллелей и гаплотипов гена *FBLN5* и *LOXLI*, в том числе и в комбинации с клиническими факторами риска, может быть применен при прогнозировании повышенного риска развития ПТО у женщин любого возраста для последующей разработки комплексных превентивных мер с целью уменьшения риска формирования пролапса, замедления прогрессирования заболевания и развития тяжелых форм дисфункции тазового дна. В работе показана перспективность изучения роли варибельности групп генов, не относящихся к традиционно изучаемым в связи с ПТО, в частности группы генов, контролирующей минеральную плотность костей. Экспериментальные и биоинформатические подходы, используемые в настоящей работе, могут быть рекомендованы при выполнении аналогичных ассоциативных исследований.

Оценка достоверности результатов исследования

- Результаты экспериментальной части работы, включающие выделение ДНК, аллель специфическую ПЦР реакцию, гельэлектрофорез, получены на сертифицированном оборудовании. Качество генотипирования проверено повторным слепым генотипированием 10% образцов методом ПЦР в реальном времени с интеркалирующим красителем SYBR Green;

- Выбор исследуемых генов основан на анализе функций этих генов и степени разработанности данной темы в публикациях; выбор полиморфных вариантов базировался на использовании программ Haploview (подбор таргетных SNP с целью покрытия всего гена); Regulome DB и SNPexp (подбор функциональных SNP с использованием биоинформатических ресурсов);

- Частоты аллелей исследованных генов в группе женщин без ПТО соответствуют частотам аллелей европейцев, представленным в базе НарМар, что свидетельствует о корректности полученных результатов;

- Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась методом множественной логистической регрессии с учетом ковариат; использовался стратификационный анализ; результаты интерпретировались с учетом мощности теста и множественности сравнений.

Личный вклад соискателя состоит в планировании и осуществлении экспериментов, оценке и интерпретации их результатов. 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.

Диссертация соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842.

На заседании 1 декабря 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Хаджиевой Марьям Борисовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17, из них 16 докторов наук, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Захаров-Гезехус Илья Артемьевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Синельщикова Татьяна Аркадьевна

5 декабря 2016 г.

