

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Уральский научно-исследовательский  
институт охраны материнства  
и младенчества» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
**(ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России)**  
✉ ул. Репина, д.1, Екатеринбург, 620028  
☎ (343) 371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73  
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845  
ИНН 6658021459 КПП 665801001  
E-mail: omm@niiomm.ru  
www: niiomm.ru

20.05.2022 № 595-02

### ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аперян Аревик Валерьевны  
на тему: «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических  
маркеров в генезе олигоменореи у подростков» представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4. - Акушерство и гинекология

Актуальность диссертационного исследования Аперян Аревик Валерьевны не вызывает сомнений, поскольку оно посвящено одной из важных проблем гинекологии – олигоменореи у подростков. Олигоменорея является симптомом многих заболеваний, таких как СПКЯ, преждевременная недостаточность яичников, которые манифестируют в пубертатном периоде и могут приводить к тяжелым последствиям для здоровья в будущем. В связи с этим, очень важна их своевременная, а лучше доклиническая диагностика.

В настоящее время большое внимание уделяется новым типам генетических нарушений - динамическим мутациям – экспансии (увеличению) числа копий внутригенных тринуклеотидных повторов. Эти молекулярно-биологические маркеры можно использовать для прогнозирования заболевания задолго до его развития.

Современные исследования выявили возможность участия гена фрагильной X-хромосомы (FMR1), расположенного на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq27.8, в патологии фолликулогенеза. Клиника заболеваний, обусловленных увеличением числа триплетных CGG-повторов в гене FMR1 более 200 (полная мутация гена), достаточно изучена. Роль премутации – увеличения числа CGG повторов в пределах от 50 до 200 – в генезе ПНЯ и бесплодия представлены малочисленными научными сообщениями.

Наименее изученной является взаимосвязь уменьшения числа CGG повторов менее 26 с риском овариальной дисфункции. Связь субгенотипа het-norm/high с функциональным состоянием репродуктивной системы вообще представлена единичными работами, в которых исследуется не

данный субгенотип, а число повторов 35-54. В основном, в имеющихся на сегодняшний день результатах научных работ, рассматривается взаимосвязь аномального числа CGG-повторов в гене FMR1 с ПНЯ и бесплодием. Исследований, проводимых в подростковой популяции, касающихся взаимосвязи аномального числа CGG-повторов в гене FMR1 с дисфункцией яичников, проявляющейся различными нарушениями менструального цикла, на сегодняшний день нет. Исследования продукта гена FMR1 - белка FMR1 (FMR1P) у подростков также не проводились.

Несмотря на имеющиеся научные работы по данной проблеме, ряд вопросов остаются недостаточно освещенными, что определяет актуальность исследований, направленных на дальнейшее изучение взаимосвязи наиболее значимых генетических и эндокринных факторов в генезе олигоменореи, являющейся симптомом, как недостаточности яичников, так и СПКЯ.

Таким образом, сформулированная автором цель - улучшить дифференциальную диагностику олигоменореи у подростков на основании исследования молекулярно-генетических маркеров как прогностических факторов овариальной недостаточности - является актуальной и своевременной.

Для реализации поставленной цели были грамотно сформулированы и последовательно решены 5 задач. Результаты исследования изложены в соответствии с поставленными задачами и отражают достижение поставленной цели.

Работа выполнена на репрезентативном клиническом материала с использованием современных методов исследования и современных методов статистической обработки полученных данных, в полном соответствии с поставленными задачами. На основании анализа результатов клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования автором расширены представления о патогенезе олигоменореи у подростков как заболевании с молекулярно-генетическим механизмом развития.

Научная новизна и теоретическая значимость определяется тем, что в работе: впервые оценена встречаемость гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена FMR1 у подростков с олигоменореей; впервые установлена взаимосвязь аллельного полиморфизма в области тринуклеотидных CGG повторов гена FMR1, продукции белка FMR1 и показателей овариального резерва у подростков с олигоменореей; впервые в популяции подростков с олигоменореей выявлена ассоциированность между молекулярно-генетическими нарушениями - наличием гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы и аутоиммунной патологией; впервые определена взаимосвязь биологических маркеров овариального резерва с уровнем продукции белка FMR1 при олигоменореи у подростков; впервые дана характеристика клинко-лабораторных особенностей течения овариальной дисфункции в зависимости от выделенных гетерозиготных субгенотипов гена FMR1 у подростков с олигоменореей.

Работа имеет выраженную практическую направленность. Полученные данные убедительны, позволяют сделать ценные научные и практические выводы. Автореферат написан в традиционном стиле, построен логично и последовательно отражает все основные этапы проведенного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации сформулированы четко, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, базируются на достаточном фактическом материале.

Материалы диссертации были доложены на всероссийских и научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 7 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 патента на изобретение.

Замечаний при прочтении автореферата не возникло.

Таким образом, исходя из материалов, представленных в автореферате, следует, что диссертационное исследование Аперян Аревик Валерьевны на тему: «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков» по актуальности, объему, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в ред. от 01.10.2018, от 20.03.2021, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Руководитель отделения антенатальной охраны плода  
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Н.В. Путилова

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение «Уральский  
научно-исследовательский институт  
охраны материнства и младенчества»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
620028, г. Екатеринбург, улица Репина 1.  
Телефон 8 (343) 371-87-68.  
E-mail: omm@niiomm.ru

Дата: 20.05.2022 г.

Подпись д.м.н., доцента Н.В. Путиловой *заверяю:*

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России



 Тараканова О.Н.