

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Федотова Дмитрия Андреевича на тему: «Спектр CNV у пациентов с расстройствами нейropsychического развития и их ассоциация с аномалиями эмбриогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

1.5.7 Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Актуальность исследования, проводимого Федотовым Дмитрием Андреевичем, обусловлена необходимостью решения проблем современной клинической генетики и репродуктивной медицины — поиска генетических причин, ассоциированных как с рождением детей с расстройствами интеллектуального развития, так и с нарушениями эмбрионального развития. Репродуктивные потери, составляющие 10-15% от всех клинически диагностированных беременностей, остаются серьезной проблемой акушерско-гинекологической практики, оказывающей значительное влияние на демографические показатели и психологическое состояние супружеских пар. По данным литературы 10,8% женщин имеют как минимум один случай спонтанного аборта, а два и более случая регистрируются у 1-2%. Свыше 90% репродуктивных потерь происходят в первом триместре. Известны различные причины остановки эмбрионального развития — анатомические дефекты матки, эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, иммунные расстройства. Важное этиологическое значение имеют хромосомные аномалии, которые встречаются более чем у 50% эмбрионов, погибших в первом триместре беременности.

Особую значимость исследованию придает накопление работ о существовании статистически значимой ассоциации между спонтанными абортами в анамнезе матери и рождением у нее детей с умственной отсталостью. Нарушения психомоторного развития затрагивают значительную часть детского населения (более 3%). Наличие данного

состояния у ребенка оказывает влияние на всю его жизнь, способность к обучению и независимости, социальную адаптацию. Как и в случае с репродуктивными потерями, к задержке интеллектуального развития также могут приводить множество факторов, в том числе, и генетические.

Опираясь на статистически значимую ассоциацию между наличием в семьях спонтанных аборт и детей с задержкой развития, а также на данные о том, что микроделеции и микродупликации, являющиеся одной из частых причин расстройств психомоторного развития, также выявляются в материале спонтанных абортов, в своей диссертационной работе Федотов Д.А. высказывает гипотезу о том, что одни и те же микроделеции и микродупликации, вероятно, могут обуславливать нарушения как пренатального, так и постнатального развития.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Работа выполнена на обширном клиническом материале — 1417 пациентов детского возраста с нарушением интеллектуального развития, которые обследованы с помощью микроматричного анализа; для части пробандов была проведена верификация обнаруженных генетических вариантов методом количественной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты диссертационной работы подробно написаны и обсуждены; текст сопровождается большим количеством иллюстративного материала, что облегчает восприятие и понимание основных положений диссертационной работы Федотова Д.А. Формулировки выводов полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна научных положений и выводов

Новизна исследования заключается в том, что впервые микроделеции и микродупликации были рассмотрены в качестве ключевого генетического фактора, объясняющего установленную эпидемиологическую ассоциацию между репродуктивными потерями и рождением детей с умственной

отсталости в пределах отдельных семей. В рамках работы впервые проведен сравнительный анализ частот и спектров перестроек в двух клинически контрастных группах: семьи, имеющие ребенка с задержкой развития, и случаи спонтанных аборт, и семьи, имеющие ребенка с задержкой развития без отягощенного репродуктивного анамнеза. Автором впервые высказана и доказана гипотеза о том, что дети с умственной отсталостью, матери которых имеют выкидыши в анамнезе, чаще являются носителями патогенетически значимых перестроек.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость результатов диссертационного исследования Федотова Д.А. проявляется в нескольких ключевых аспектах. С одной стороны, это большая работа по накоплению данных о спектре микроделений и микродупликаций у пациентов с расстройствами развития. С другой стороны, полученные данные указывают на новый значимый эффект проявления таких перестроек на разных этапах онтогенеза. Новые знания могут быть использованы для консультирования семей с ребенком с задержкой развития, а также пар с репродуктивными проблемами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты позволят сориентировать дальнейшее направление научных исследований по изучению ассоциации между расстройствами психомоторного развития и случаями спонтанных аборт.

Общая характеристика работы

Диссертация Федотова Дмитрия Андреевича изложена на 177 страницах машинописного текста, которые сопровождаются 27 таблицами и 26 иллюстрациями. Работа включает такие разделы как введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, заключение, список сокращений, список литературы и иллюстративного

материала, приложение. Библиографический указатель содержит 280 источников литературы, из которых 19 отечественных и 261 зарубежный. Работа написана профессиональным научным языком, логична и понятна в своем изложении, разделы структурированы.

Во введении убедительно обоснована актуальность данного исследования, отражена степень ее разработанности, обозначены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, представлена информация об апробации материалов научно-квалификационной работы, публикациях по теме диссертационного исследования, а также описан личный вклад автора.

В разделе «Обзор литературы» систематизированы данные о частоте, причинах и методах генетической диагностики расстройств нейropsychического развития. Рассматриваются распространенность и этиология невынашивания беременности, а также методы выявления генетических причин гибели эмбриона. Подробно освещены молекулярные эффекты, пенетрантность и экспрессивность микроструктурных перестроек, а также принципы их клинической интерпретации. Кроме того, обсуждается их влияние на пренатальное и постнатальное развитие индивида.

В разделе «Материалы и методы» представлена характеристика выборки 1417 пациентов с расстройствами нейropsychического развития. Представлены критерии включения и исключения, продемонстрировано полное описание дизайна исследования. Подробно расписаны протоколы основных методов, использованных в настоящей работе, а именно матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

В главе «Результаты и обсуждение» представлены собственные научные результаты, полученные Федотовым Дмитрием Андреевичем. Описана частота микроделений и микродупликаций у пациентов с нарушением психомоторного развития, а также охарактеризован спектр выявленных

вариантов. Проводится сравнение частот семей, имеющих ребёнка с умственной отсталостью, обусловленной перестройками, в группах с наличием и отсутствием спонтанных аборт у матери. Представлена характеристика микроделений и микродупликаций в этих группах по клинической значимости, по происхождению с выделением материнских, отцовских и *de novo* вариантов, по копийности. В заключительном разделе представлено подробное клиническое описание пробандов с патогенными и вероятно патогенными генетическими вариантами, матери которых имеют невынашивание беременности.

Диссертационная работа написано грамотно, хорошим научным языком, логична в своем изложении, проиллюстрирована многочисленными таблицами и рисунками, аккуратно оформлена, что оставляют только положительное впечатление после прочтения.

Полнота изложения материалов диссертационного исследования

Основные результаты представлены на 10 конференциях в форме устных и постерных докладов. По теме исследования опубликовано 23 работы, среди которых 11 статей представлены в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; среди них 4 статьи, индексируемые в базах данных Web of Science/Scopus; 2 медицинские технологии профилактики, диагностики, лечения заболеваний и реабилитации пациентов.

Вопросы

В процессе ознакомления с работой возник ряд вопросов:

1. Из материалов и методов не совсем понятно было ли произведено полногеномное секвенирование для тех пациентов, у которых не нашли абберации методом aCGH? Таких пациентов с расстройствами нейropsychического развития 70%.

2. В результате исследования была показана тенденция к преобладанию вариантов материнского происхождения в группе с СА, при этом пробанды в группе без СА чаще имели аберрации, унаследованные от отца. Какие механизмы могут лежать в основе данного результата?

Заключение

Диссертация Федотова Дмитрия Андреевича на тему «Спектр CNV у пациентов с расстройствами нейropsychического развития и их ассоциация с аномалиями эмбриогенеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – поиска хромосомных перестроек, приводящих к нарушению эмбрионального развития и интеллектуальным расстройствам, имеющей огромное значение для развития фундаментальной и практической медицины.

Диссертационная работа Федотова Дмитрия Андреевича по своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент,
Ведущий научный сотрудник лаборатории
молекулярной генетики и геной терапии

отдела геномной медицины им. В.С. Баранова
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
доктор биологических наук (1.5.7 Генетика)



Глотов Олег Сергеевич

30.09.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»), 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, официальный сайт <https://ott.ru>, телефон и электронная почта оппонента - +7 (921)756-78-09, olglotov@mail.ru

Подпись доктора биологических наук Глотова О.С. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук



Коптеева Екатерина Вадимовна

30.09.25 г.