



УТВЕРЖДАЮ
И.о. ректора
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н.,
профессор
Фомин В.В.
« 29 » сентября 2025 года.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Федотова Дмитрия Андреевича: «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 выполненной работы

Исследовательская работа Федотова Дмитрия Андреевича посвящена изучению общих генетических причин между рождением детей с задержкой развития и случаями репродуктивных потерь в одних и тех же семьях. Оба события представляют собой актуальную проблему современной медицины. По данным литературы нарушения психомоторного развития встречаются более чем у 3% детей по всему миру. Среди всех распознаваемых беременностей на долю репродуктивных потерь приходится 10–15% случаев. Опубликованы работы, в которых авторы демонстрируют ассоциацию между случаями спонтанных аборт у женщины и рождением у нее детей с задержкой развития. Данная связь может объясняться, в том числе, общими генетическими факторами, о существовании которых выдвигается предположение Федотовым Д.А. в контексте данной диссертационной работы. В качестве основной гипотезы диссертационного исследования предполагается, что в основе обоих патологических состояний могут лежать вариации числа копий участков ДНК (Copy number variation, CNV). В литературе описано множество CNV, обуславливающих микроделеционные и микродупликационные синдромы,

проявляющиеся, в том числе, задержкой развития. Опубликовано большое количество работ по описанию спектра CNV в материале абортусов. В рамках настоящей работы автор впервые выдвигает, проверяет и доказывает гипотезу о том, что могут существовать CNV, которые могут приводить к рождению детей с нарушениями интеллектуального развития в одних случаях и к аномалиям эмбриогенеза в других.

Степень обоснованности, достоверности и новизна научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

В ходе диссертационной работы Федотов Д.А. представил результаты и сформулировал научные положения и выводы, основанные на анализе крупной выборки пациентов с нарушениями психомоторного развития. В исследовании был применен комплекс современных методов. Для выявления микроделеций и микродупликаций у пациентов использован микроматричный анализ. Ряд обнаруженных CNV были подтверждены с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени с индивидуальным подбором праймеров. Классификация CNV по клинической значимости проводилась на основе современных международных и российских клинических рекомендаций. Для интерпретации данных был задействован ряд современных биоинформационных ресурсов. Проведенный статистический анализ подтвердил высокую достоверность полученных результатов о влиянии ряда CNV как на пренатальное, так и на постнатальное развитие индивида.

Научная новизна

Диссертационная работа Федотова Дмитрия Андреевича представляет собой крупное исследование спектра микроделеций и микродупликаций у пациентов с задержкой развития. Впервые такие перестройки рассматриваются как причина ассоциации между рождением детей с задержкой развития и спонтанными абортами в одних и тех же семьях. В работе впервые проводится сравнение спектра микроделеций и микродупликаций между семьями с больным ребенком и наличием и отсутствием замершей беременности у матери.

Значимость выводов диссертационного исследования для науки и практики

Значимость результатов заключается в получении фундаментальных данных о дополнительных патологических проявлениях хромосомных перестроек. В ходе

работы впервые была установлена их повышенная частота в семьях, имеющих детей с нарушениями интеллектуального развития, матери которых имеют случаи спонтанных аборт. Полученные данные демонстрируют возможность проявления перестроек в одном и том же регионе на разных этапах онтогенеза, приводя либо к рождению детей с расстройствами нейропсихического развития, либо к аномалиям эмбриогенеза. Таким образом, впервые были идентифицированы и охарактеризованы CNV, потенциально ассоциированные с нарушениями развития как в пренатальном, так и в постнатальном периодах. Результаты настоящей работы расширяют спектр причин ранее выявленной ассоциации между рождением детей с задержкой развития и случаями эмбриональной гибели в одной и той же семье. В ходе исследования были разработаны и внедрены в работы Медико-генетического центра (Генетической клиники) Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра две медицинские технологии по молекулярно-цитогенетической диагностике моногенных CNV и структурных хромосомных вариантов на хромосоме X у пациентов с умственной отсталостью.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Федотова Д.А. состоит из 177 страниц машинописного текста, которые сопровождаются 27 таблицами и 26 иллюстрациями. Список литературы содержит 280 источников, из которых 19 отечественных и 261 зарубежный. Работа включает традиционные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, заключение, список сокращений, список литературы и иллюстративного материала, приложение.

Раздел «Введение» содержит информацию об актуальности исследования, степени научной разработанности, научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Данный раздел включает формулировки цели и задач, положений, выносимых на защиту. Описана методология исследования, представлены методы, которые были использованы при проведении исследования. Представлена степень достоверности результатов, список научных мероприятий, где были апробированы результаты диссертационного исследования, количество публикаций, а также описан личный вклад автора.

Раздел «Обзор литературы» включает информацию о частоте, причинах и методах генетической диагностики нарушений психомоторного развития. Представлена распространенность и этиология спонтанных аборт, методы поиска генетических причин эмбриональной гибели. Подробно описаны CNV (молекулярные эффекты, пенетрантность, экспрессивность, принципы клинической интерпретации). Обсуждается влияние перестроек на пренатальное и постнатальное развитие индивида.

Раздел «Материалы и методы» включает подробное описание исследованной выборки пациентов, дизайна работы, молекулярно-генетические, биоинформатические и статистические методы.

Раздел «Результаты и обсуждение» состоит из восьми подразделов, которые включают подробное описание обнаруженного спектра хромосомных перестроек у пациентов с задержкой развития; сравнение частот семей, имеющих ребенка с нарушением развития, обусловленными CNV, в группах с наличием и отсутствием спонтанных аборт у матери; представлена сравнительная характеристика спектра перестроек между группами с наличием и отсутствием замершей беременности по клинической интерпретации, происхождению, копийности, количеству генов, размеру, генному составу; содержат детальное описание клинических случаев пробандов с патогенными и вероятно патогенными вариантами, матери которых имеют случаи спонтанных аборт в анамнезе

Текст диссертации заканчивается выводами, которые соответствуют поставленной цели, задачам работы и основываются на полученных результатах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационного исследования Федотова Д.А. значимы как с фундаментальной, так и с практической точки зрения. Полученные сведения применимы для клинической практики: интерпретация данных микроматричного анализа при пренатальной диагностике, генетическое консультирование и ведение семейных пар, столкнувшихся с задержкой развития у ребенка или со спонтанными абортами у матери. Кроме этого, представленные материалы могут быть использованы в образовательном процессе — разработке учебных курсов для студентов, аспирантов и ординаторов медицинских и биологических

специальностей. Полученные данные могут быть включены в программы повышения квалификации врачей-генетиков и лабораторных генетиков.

Полнота изложения материалов диссертационного исследования

Результаты исследования были представлены научной общественности в 23 работах, среди которых 11 статей опубликованы 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.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Федотова Дмитрия Андреевича полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты.

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 по проверке гипотезы о том, что одни и те же CNV могут приводить к патологиям на разных этапах индивидуального развития, имеющей огромное значение для развития медицинской генетики.

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 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (в ред. от 16.10.2024г. №1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Федотова Дмитрия Андреевича на тему: «Спектр CNV у пациентов с расстройствами нейropsychического развития и их ассоциация с аномалиями эмбриогенеза» заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 7 от «15.09.2025 г.

Профессор кафедры медицинской генетики
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

/Демикова Наталия Сергеевна/

Подпись доктора медицинских наук, доцента Демиковой Н.С. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Чеботарёва

29.09.2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: rmaro@rmaro.ru