

Отзыв

**на автореферат диссертации 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**

Вариации числа копий участков ДНК (CNV) являются предметом обширных исследований в последнее десятилетие. Будучи общими особенностями генома человека, они играют важную роль в эволюции, способствуют популяционному разнообразию, влияют на взаимодействие микробиома с организмом хозяина, но также и приводят к развитию некоторых заболеваний. С постоянным накоплением данных о роли CNV в этиологии наследственных заболеваний, их полный потенциал только начинает раскрываться.

Структурные хромосомные варианты, представленные CNV, могут обуславливать такие заболевания как расстройства нейropsychического развития (РНПР). Несмотря на обширные знания о спектре данного типа хромосомного дисбаланса, большая часть вариантов классифицируется как CNV с неопределенной клинической значимостью. Имеются отдельные сообщения о существовании взаимосвязи между рождением детей с РНПР и случаями спонтанных аборт (СА) у одних и тех же женщин. Предполагается, что CNV могут выступать потенциальными факторами, которые могут объяснить рождение детей с РНПР и случаи СА в одной и той же семье. Несмотря на довольно хорошую изученность спектра CNV как среди пациентов с РНПР, так и среди СА, в мировой литературе отсутствуют исследования, анализирующие спектр CNV в семьях, имеющих одновременно ребенка с РНПР и случаи СА у матери.

Таким образом, диссертационное исследование Федотова Дмитрия Андреевича, посвященное выявлению и изучению спектра CNV у пациентов с РНПР, а также поиску их ассоциации с аномалиями эмбриогенеза является актуальным, современным и востребованным.

При использовании современных молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических методов исследования в сочетании с верификацией полученных результатов и тщательным биоинформатическим анализом в значительной по размеру когорте пациентов с РНПР (n=1417) была получена репрезентативная выборка для доказательства новаторской гипотезы о том, что дети с РНПР, матери которых имеют СА в анамнезе, чаще являются носителями CNV по сравнению с детьми с РНПР из семей без случаев эмбриональной гибели. Впервые показано, что CNV статистически достоверно чаще

встречаются в группе семей с СА в сравнении с группой без случаев эмбриональной гибели. Установлены достоверно значимые различия в спектре CNV в группах с наличием СА и без случаев эмбриональной гибели, показана потенциальная роль генов *MBD5* и *AUTS2*, ассоциированных с РНПР, изменение копийности которых может быть критично для разных этапов онтогенеза.

Заслуживает высокой оценки примененный автором подход к поиску хромосомных вариантов, ассоциированных с нарушениями пренатального и постнатального периодов развития, что позволило впервые описать унаследованные микродупликации 2q23.1, 3q29, 16p11.2, которые могли бы объяснить причину наличия РНПР и СА в одних и тех же семьях.

Автору удалось продемонстрировать важность молекулярно-цитогенетической диагностики причин РНПР и СА, что обуславливает несомненную практическую ценность полученных результатов и позволяет обеспечить медико-генетическое консультирование семей на более высоком уровне. Разработанные при выполнении исследования медицинские технологии по молекулярно-цитогенетической диагностике моногенных CNV и структурных хромосомных aberrаций на хромосоме X у пациентов с недифференцированными формами умственной отсталости внедрены в лечебно-диагностический процесс Медико-генетического центра (Генетической клиники) НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Автореферат диссертации отражает объем проведенных диагностических и экспериментальных исследований. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных журналах перечня ВАК РФ, УБС, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, а также неоднократно обсуждены на конференциях российского и международного уровня.

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 является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по изучению эффектов вариаций числа копий участков ДНК на разных этапах онтогенеза, и выявлению причин возможно связанных социально значимых медицинских проблем, а именно, расстройства нейropsychического развития у ребенка и абортного исхода беременности у его матери, что расширяет знания относительно проявления CNV как одной из форм структурной геномной вариабельности и имеет существенное значение для развития генетики и медицинской науки в целом.

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 присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Я, Шилова Надежда Владимировна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Заведующий лабораторией цитогенетики
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени
академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук, доцент по специальности
«Генетика»



Н.В. Шилова

«25» сентября 2025 г.

115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

e-mail: nvsh05@mail.ru

Подпись Н.В. Шиловой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,

к.м.н.



Е.С. Воронина