

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.16 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.04.18 г. № 6

О присуждении Крушельницкой Юлии Валерьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей» по специальностям 03.02.07 – Генетика, 14.01.08 – Педиатрия принята к защите 22.01.2019 г. протокол № 1 диссертационным советом Д 208.072.16 на базе федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 506/нк от 24.05.2017 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Крушельницкая Юлия Валерьевна, 1986 года рождения, в 2010 году окончила лечебный факультет ГОУ ВПО Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. С 2010 года по 2012 год обучалась в клинической ординатуре на кафедре медицинской генетики лечебного факультета ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ и социального развития РФ.

В период подготовки диссертации с 2012 по 2016 гг. обучалась в заочной аспирантуре кафедры медицинской генетики лечебного факультета ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ и социального развития РФ.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Асанов Алий Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Демикова Наталия Сергеевна - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела информационных технологий и мониторинга ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Любченко Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией клинической онкогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ Онкологии им. Н.И. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

Зайцева Ольга Витальевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии наук, г. Москва., в своем положительном заключении, подписанным Ижевской Верой Леонидовной, заместителем директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», (шифр научной специальности 03.02.07 - Генетика), доктором

медицинских наук и Каширской Наталией Юрьевной, главным научным сотрудником лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», (шифр научной специальности 14.01.08 - Педиатрия), доктором медицинских наук, профессором, указала, что диссертационная работа Крушельницкой Юлии Валерьевны «Эпидемиологические и клинико-генетические характеристики врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика, 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Асанова Алия Юрьевича и доктора медицинских наук Демиковой Наталии Сергеевны, и содержит новое решение актуальной научной задачи – в результате проведенной работы получены новые данные о популяционных особенностях распространения изучаемых пороков в регионах РФ и по динамике частот изучаемых пороков развития. Оценки популяционных частот врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела могут рассматриваться в качестве «базовых» или ожидаемых оценок, необходимых для планирования объема необходимой лечебной помощи и профилактических мероприятий с учетом региональных особенностей распространения пороков развития. Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 03.02.07 – генетика, 14.01.08 – педиатрия.

По результатам диссертации опубликовано 10 печатных работ соискателя, 4 статьи из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук и

1 печатная работа – в зарубежной печати. Публикации посвящены вопросам генетики, педиатрии и детской хирургии. Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 2,42 печатных листа содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Описательная эпидемиология атрезии пищевода (по данным мониторинга ВПР) / Н.С. Демикова, Ю.В. Выдрыч, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Ю. Асанов // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 25-31.

2. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиологические и клинико-генетические характеристики пороков развития аноректального отдела / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, Ю.Н. Филюшкин, С.Г. Калининкова, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Е. Машков, А.Ю. Асанов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 5 (129). – С. 58-64.

3. Vydrych, Y.V. (Krushelnitskaya, Y.V.) Prevalence and descriptive epidemiology of esophageal atresia in the Russian Federation / N.S. Demikova, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina, Y.V. Vydrych, A.Y. Asanov // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology – 2016. – Vol. 106, № 10. – P. 854-859.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Азовой Мадины Мухемадовны - доктора биологических наук (14.03.03), профессора, заведующего кафедрой биологии и общей генетики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Зубкова Виктора Васильевича - доктора медицинских наук, директора института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение научной задачи оценки организации и совершенствования мониторинга ВПР и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Асланяна Марлена Мкртичовича - доктора биологических наук (03.02.07-генетика), профессора кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи – результаты проведенного исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена GSTM1 в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития атрезий пищевода, что важно при проведении медико-генетического консультирование семей и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Байдина Сергея Аркадьевича- доктора медицинских наук, профессора, заведующего консультативно-диагностическим центром при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Детская городская

клиническая больница №13 имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи – изучение эпидемиологии и клинико-генетических характеристик пороков ЖКТ направлено на улучшение медицинской помощи больным детям и оказание эффективной медико-генетической помощи семьям пробандов и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Максимовой Юлии Владимировны – доктора медицинский наук, профессора, заведующего кафедрой медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи – изученная этиология и эпидемиология пороков пищевода и аноректального отдела, а так же вклад генетических факторов в формирования предрасположенности к ним, позволяет совершенствовать медицинскую помощь не только больным детям, но их семьям.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – обосновывался широко известными достижениями в области лечебно-диагностической помощи и экспертизе качества оказания медицинской помощи.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Предложена методика комплексного исследования рожденных атрезий пищеварительного тракта, включающая эпидемиологические, клинико-генетические и молекулярно-генетические исследования пороков;

показано, что научно обоснованное планирование и эффективность превентивных мероприятий зависит от знания эпидемиологии, этиологической структуры и факторов риска развития отдельных форм ВПР;

продемонстрирована взаимосвязь полиморфных вариантов генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков GSTM1 с повышенным риском развития врожденных атрезий пищевода у детей;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые получены данные по описательной эпидемиологии врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела, на основании которых выделены факторы риска возникновения атрезий пищевода и аноректального отдела в зависимости от демографических характеристик;

Расширены представления о популяционных особенностях распространения изучаемых пороков (пространственная эпидемиология), получены данные по динамике частот изучаемых пороков развития. Для атрезии пищевода не выявлено изменений частоты порока за весь период наблюдений. Что касается атрезии аноректального отдела, выявлена тенденция роста частоты порока во времени.

Впервые для разных регионов РФ на основе данных эпидемиологического мониторинга ВПР за 13-летний период наблюдения получены популяционные частоты врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела, которые могут рассматриваться в качестве «базовых» оценок для проведения региональных и общероссийских профилактических мероприятий.

Впервые получены данные по ассоциации полиморфных вариантов генов детоксикации с атрезией пищевода, что обосновывает необходимость и целесообразность продолжения работы в этом направлении.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы эпидемиологического мониторинга, клинико-генеалогический метод,

статистические методы оценки относительных рисков, метод картографического моделирования, молекулярно-генетические методы;

Изложены основные подходы к изучению эпидемиологии врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта, аргументирована необходимость получения эпидемиологических данных (базовых частот) для планирования объема и направления необходимой лечебной помощи; изучена структура клинических форм изучаемых пороков, их клиническое разнообразие, этиологическая гетерогенность.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в предоставленной работе, внедрены в клиническую практику и нашли свое применение в лечебном процессе в отделении детской хирургии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическом отделении Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Детская государственная клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента Здравоохранения г. Москвы, хирургическое отделение для новорожденных и недоношенных детей и неонатологии Детской городской больницы Святого Владимира, и в научно-образовательном процессе для обучения студентов и повышения квалификации врачей кафедры медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Определены перспективы практического использования результатов исследования для проспективного медико-генетического консультирования с учетом выявленных факторов риска и популяционного прогнозирования динамики частот на основании базовых оценок частот пороков ЖКТ.

Представлены обоснованные практические рекомендации комплексного обследования новорожденных детей с этими пороками в связи с высоким

уровнем ассоциации атрезий пищевода и аноректального отдела с пороками развития других органов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

в работе проведено сравнение авторских данных с зарубежными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике. Полученные автором в настоящем исследовании данные сравнивались с данными других стран, входящих в системы международных регистров EUROCAT (Объединение европейских регистров) и ISBDSR (International Clearinghouse Birth Defects Surveillance Research).

Теория научной работы построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах.

Установлено количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, что подтверждает сходимость ожидаемых значений.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением современных адекватных методов статистического оценивания данных, репрезентативные выборки обеспечивают статистическую достоверность результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии в разработке цели и задач исследования, организации и проведении всех этапов исследования, выборе методов исследования, статистической обработке материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором лично проводился осмотр больных, сбор генеалогической информации и ее анализ. Автором изучена и проработана современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, сформулированы результаты и выводы проведенного исследования.

Диссертация Крушельницкой Юлии Валерьевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от

24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 23 апреля 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Крушельницкой Юлии Валерьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.02.07 – Генетика, 3 докторов наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 доктора наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор биологических наук,
профессор РАН



Ребриков Денис Владимирович

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Ларина Вера Николаевна

25.04.2019 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО РНИМУ

ИМ. Н. И. ПИРОГОВА Минздрава России

«26» 04 20 19.