

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Крушельницкой Юлии Валерьевны: «Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07- генетика 14.01.08 – педиатрия**

### **Актуальность темы**

Врожденные пороки развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются причиной большого числа эмбриональных и плодовых потерь и выходят на первые места в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах, в том числе и Российской Федерации. В связи с этим актуальным является изучение факторов риска возникновения ВПР ЖКТ, совершенствование организационных и лечебно-диагностических технологий, направленных на устранение причин формирования пороков развития. Эпидемиологические исследования врожденных пороков развития ЖКТ, ведение их учета, контроля не только по стране в целом, но и по отдельным регионам, внедрение в практику мероприятий, улучшающих акушерско-гинекологическую и педиатрическую службы, являются важной частью мероприятий, цель которых – уменьшение распространения пороков развития в населении страны.

В России до настоящего времени исследований по оценке популяционных частот и динамике частот врожденных пороков ЖКТ, изучению фенотипической вариабельности проявлений пороков и их нозологической структуры, а также их сочетанию с врожденными пороками развития других органов, не проводилось. Большое влияние на развитие ВПР оказывает воздействие различных неблагоприятных факторов окружающей среды. Исследования последних лет показали, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды зависит от активности ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. Глутатион-S-

трансферазы (GST), являясь характерными представителями ферментов II фазы детоксикации, начинают экспрессироваться уже в эмбриональном периоде развития и, при ослабленной работе данной системы, увеличивают риски возникновения некоторых пороков развития. Однако в мировой литературе известны только единичные исследования, посвященные изучению ассоциаций генетических маркеров с атрезиями ЖКТ, а в нашей стране подобные исследования до настоящего времени не проводились.

Учитывая выше изложенное, можно сделать вывод, что диссертационное исследование Крушельницкой Юлии Валерьевны посвященное изучению эпидемиологических и клинико-генетических особенностей врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей является актуальным исследованием и представляет большой интерес, как в научном, так и в прикладном аспектах.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Крушельницкой Ю.В., полностью отражают все аспекты проведенного научного исследования. Их обоснованность и достоверность обусловлены правильно поставленной целью и задачами работы, репрезентативной выборкой, использованием современных клинико-лабораторных и статистических методов исследования, а также тщательным анализом полученных результатов.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне. Эпидемиологическая часть работы выполнена за 13-летний период с 2000 по 2012 годы, в исследование включено 1588 случаев врожденной атрезии пищевода и 1348 случаев атрезий аноректального отдела. Для выборочного клинического материала было обследовано более 100 семей пробандов, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором проведено комплексное исследование врожденных атрезий пищеварительного тракта, включающее эпидемиологические, клинко-генетические и молекулярно-генетические исследования пороков. На основании этого впервые получены данные по описательной эпидемиологии врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела. Выделены факторы риска и определены величины относительного риска возникновения атрезий пищевода и аноректального отдела в зависимости от демографических характеристик. Показано клиническое разнообразие и этиологическая гетерогенность атрезий ЖКТ.

Предложена оригинальная научная гипотеза относительно взаимосвязи полиморфных вариантов генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* с повышенным риском развития пороков ЖКТ, где у детей с врожденными атрезиями пищевода показана статистически значимая связь с полиморфизмом гена *GSTM1* и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая значимость исследования обоснована результатами проведенного исследования, в котором были получены данные по описательной эпидемиологии врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела, после чего были выделены факторы риска возникновения атрезий пищевода и аноректального отдела в зависимости от демографических характеристик.

Результаты проведенного исследования расширили представления о распространенности изученных пороков в выборках детского населения, также получены данные по динамике частот изучаемых пороков развития ЖКТ. За 13-летний период наблюдения для разных регионов России получены популяционные частоты врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела на основе данных эпидемиологического мониторинга

ВПР. Эти результаты могут рассматриваться в качестве ожидаемых оценок для проведения профилактических мероприятий.

Обоснованы практические рекомендации комплексного обследования новорожденных с атрезиями пищевода и аноректального отдела в связи с высоким уровнем ассоциации последних с пороками развития других органов.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Крушельницкой Ю.В. построена по классическому принципу, включая следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Диссертация представлена на 126 страницах машинописного текста, содержит 11 рисунков и 25 таблиц. Список литературы включает 165 источников, из них 9 отечественных и 156 иностранных источников.

Во **Введении** убедительно обосновывается актуальность диссертационного исследования, излагаются его цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

**В обзоре литературы** изложены современные представления об изучаемых пороках развития ЖКТ. Приведены известные на сегодняшний день данные по эпидемиологической и клинико-генетической характеристике атрезий пищевода и аноректального отдела. Обзор литературы свидетельствует о хорошей теоретической и методической подготовленности автора. В этой главе обосновывается актуальность проведения комплексного исследования ВПР с целью изучения причин их возникновения.

Во второй главе **«Материалы и методы»** дана характеристика материала и объектов исследования. Описана методика сбора материала, приведены данные по числу взятых в анализ новорожденных детей с пороками развития. В этом разделе описаны основные использованные методы, включающие демографический, клинико-генеалогический и

молекулярно-генетический методы, специфический метод картографического анализа, а также статистические методы оценивания полученных результатов. Содержание данного раздела указывает на то, что работа выполнена на современном методическом уровне.

Третья глава «**Результаты собственных исследований**» состоит из 4 разделов, в которых представлены итоги работы в соответствии с поставленными задачами. Первые два раздела посвящены описанию полученных эпидемиологических характеристик атрезий пищевода и аноректального отдела. В главе представлены оценки популяционных частот пороков, региональные особенности распределения и временной динамики. Показано, что для атрезии пищевода не выявлено изменений частоты порока за весь период наблюдений. В то же время для атрезии аноректального отдела, выявлена тенденция роста частоты порока во времени, что требует проведения дальнейших наблюдений за частотой порока. Представлены впервые полученные данные по эпидемиологическим характеристикам пороков, на основании которых определены оценки относительных рисков. Результаты диссертационной работы хорошо и наглядно проиллюстрированы рисунками и таблицами. Интересным разделом работы является пространственное представление распределения частот с целью выявления возможных закономерностей географического распространения частоты порока. В последнем разделе приведены результаты исследования по поиску ассоциаций пороков с полиморфизмами генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков. На основании полученных результатов автор полагает, что полиморфизм гена *GSTM1* можно рассматривать в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития порока, что открывает перспективы проведения дальнейших исследований в этом направлении.

**Обсуждение** результатов, выделенное в отдельную главу, содержит интересные данные по сравнительному анализу и сопоставлению полученных результатов с данными литературы.

Выводы логически вытекают из результатов проведённых исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом.

Практические рекомендации чётки, понятны и лаконичны.

Автореферат диссертации написан в полном соответствии с требованиями пункта 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N2 842, а также соответствующего национального стандарта Российской Федерации.

Содержание автореферата достаточно полно отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. Материалы исследования неоднократно обсуждались на научных конференциях, симпозиумах и съездах.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ю.В. Крушельницкой «Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Асанова А.Ю. и доктора медицинских наук Демиковой Н.С., является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненной автором исследований получены новые научно-практические результаты, имеющие существенное значение для медицинской генетики и педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Крушельницкой Юлии Валерьевны соответствует

требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – генетика, 14.01.08 – педиатрия.

### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина»



**Любченко Людмила Николаевна**

### **Подлинность подписи заверяю.**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук

03.04.19



**Кубасова Ирина Юрьевна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Почтовый индекс: 115478

Адрес: г. Москва, г. Москва, Каширское шоссе 23

e-mail: info@ronc.ru

тел. 8 (499) 324-24-24