

МИНОБРНАУКИ РОССИИ



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение

**«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»**

(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115522

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02,

www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru

ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480,

ИНН/КПП 7724181700/772401001

04.04.2019

№ 01-14/613

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБНУ «Медико-генетический научный
центр»

Д.М.Н., член-корреспондент РАН

Куцев С.И.

2019 года



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Медико-генетический научный центр" о научно-практической значимости диссертации 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 исследования

Диссертационное исследование Крушельницкой Ю.В. посвящено изучению эпидемиологических и клинико-генетических характеристик врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела у детей. Следует подчеркнуть, что в настоящее время врождённые пороки развития (ВПР) являются одной из основных причин перинатальной и ранней детской смертности, вызывая серьёзные медико-социальные проблемы.

Врождённые пороки развития встречаются у 5% новорожденных детей, а их вклад в структуру причин младенческой смертности по данным ВОЗ достигает 25%. Среди ВПР к одним из частых пороков относятся врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые занимают третье место, составляя от 21,7%-25% от всех пороков. Несмотря на возможности оперативного лечения, летальность среди новорождённых с ВПР ЖКТ остаётся высокой. Эти пороки относятся к жизнеугрожающим порокам развития, особенно в сочетании с пороками развития других органов. Для снижения частоты таких пороков среди новорожденных детей основные усилия направлены на разработку профилактических мероприятий как на популяционном, так и на семейном уровнях. Однако для научно обоснованной разработки методов профилактики пороков развития необходимо знание их популяционно-генетических характеристик, причин и факторов риска развития врожденных аномалий. Наиболее важен анализ конкретных форм ВПР, что необходимо для планирования и проведения лечебных и профилактических мероприятий с учетом эпидемиологических и клинко-генетических особенностей изучаемых пороков развития.

До сих пор малоизученной стороной остаются вопросы этиологии врожденных пороков. Известно, что в развитие пороков многофакторной природы, к которым относятся и атрезии ЖКТ, существенный вклад вносят как генетические, так и средовые факторы. В этом плане изучение генов, вовлеченных в модификацию эффектов ксенобиотиков на плод, может помочь в понимании их роли в формировании пороков развития ЖКТ. Следует отметить, что до настоящего времени известны единичные зарубежные исследования, посвященные этим вопросам, а в отечественной науке такие работы не проводились.

Все выше изложенное подчеркивает актуальность, своевременность и современность диссертационного исследования Крушельницкой Ю.В. по

изучению эпидемиологических характеристик, динамики частот и клинико-генетической структуры ВПР ЖКТ среди новорожденных.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационной работе впервые реализована методика комплексного исследования врожденных атрезий пищеварительного тракта, включающая эпидемиологические, клинико-генетические и молекулярно-генетические исследования пороков. Для выполнения работы диссертантом использовались методы статистического анализа, принятые в эпидемиологических исследованиях, клинические исследования и современные молекулярно-генетические методы.

На основании анализа большого массива данных по атрезиям ЖКТ автором получены оценки региональных и суммарных популяционных частот атрезий в РФ, оценена динамика частот за 13-летний период наблюдений. Не выявлено изменений частоты атрезии пищевода за весь период наблюдений, в то же время выявлена тенденция роста частоты атрезии аноректального отдела во времени.

Получены новые 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. Примененный метод картографического моделирования позволил сделать интересные выводы о характере географического распределения частот изучаемых пороков.

Проведенное клинико-генетическое исследование атрезий аноректального отдела показало выраженное клиническое разнообразие в этой группе пороков (изолированные, сочетанные и синдромальные формы), что указывает на их этиологическую гетерогенность.

Впервые в РФ проведено исследование по поиску ассоциаций полиморфных вариантов генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков

GSTM1 и *GSTT1* с атрезией пищевода. Выявленная статистически значимая связь с полиморфизмом гена *GSTM1* может указывать на его вовлеченность в формирование предрасположенности или участие в патогенезе развития порока.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Благодаря проведенной работе получены новые данные о популяционных особенностях распространения изучаемых пороков в регионах РФ, получены данные 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.

Изучен спектр клинических проявлений изучаемых пороков от изолированных до синдромальных форм атрезий ЖКТ.

Впервые получены данные по ассоциации полиморфных вариантов генов детоксикации с пороками развития пищеварительного тракта, что обосновывает необходимость и целесообразность продолжения работы. Важно, что полученные результаты могут использоваться как основа для дальнейшего развития исследований в этом направлении.

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.

Структура и объём диссертации

Диссертация имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение,

заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа представлена на 126 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 11 рисунков.

Во введении автором показана актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, приведены сведения о материалах и методах исследования.

В обзоре литературы приведены данные по проблеме врожденных пороков развития ЖКТ, в частности, атрезии пищевода и аноректального отдела, у детей. Описаны эпидемиология, этиология, клинические характеристики, классификации, часто встречающиеся синдромы, которые сопровождаются выявлением указанных выше пороков развития ЖКТ.

Значительный объем фактического материала подтверждает высокую степень достоверности и обоснованности полученных результатов и выводов. Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Математическая обработка полученных результатов современна и позволила автору получить достоверные данные.

В заключении, выводах и практических рекомендациях подведён итог проведённого исследования. Список литературы включает 165 источников, из них 9 отечественных и 156 зарубежных. Все задачи, поставленные автором, решены в ходе выполнения диссертационной работы. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически обоснованы и вытекают из материалов проведённого исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты исследования могут быть использованы для проспективного медико-генетического консультирования с учетом выявленных факторов риска, популяционного прогнозирования динамики частот на основании базовых оценок частот пороков ЖКТ. В связи с

высокой частотой ассоциации атрезий пищевода и аноректального отдела с пороками развития других органов рекомендовано тщательное комплексное обследование новорожденных детей с этими пороками, поскольку ассоциированные аномалии часто являются причиной высокого уровня заболеваемости и смертности детей с атрезиями ЖКТ.

Результаты исследования, изложенные в научной работе, могут использоваться в образовательном процессе в медицинских вузах и на курсах последипломного обучения, педиатрии и неонатологии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ю.В. Крушельницкой «Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение эпидемиологических характеристик и клиничко-генетических особенностей врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела у детей.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа 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 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – генетика, 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв обсуждён на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», протокол № 2 от 18 марта 2019 года.

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический научный центр»,
(шифр научной специальности 03.02.07 – генетика),
доктор медицинских наук

Ижевская
Вера Леонидовна

Главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический научный центр»,
(шифр научной специальности 14.01.08- «Педиатрия»),
доктор медицинских наук, профессор

Каширская
Наталья Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Медико-генетический научный центр»
(ФГБНУ «МГНЦ»); 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; <http://www.med-gen.ru/about/contacts/>; e-mail: mgnc@med-gen.ru, тел. 8 (499) 612-86-07;
8 (499) 324-12-24. Факс. 8 (499) 324-07-02 e-mail: renazinchenko@mail.ru)

Учёный секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Медико-генетический
научный центр»,
кандидат медицинских наук



Воронина Е. С