

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

Актуальность изучения врожденных пороков развития в настоящее время обусловлена ростом удельного веса данной патологии в структуре причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности, а также увеличением абсолютного числа случаев ВПР у детей как в России, так и в мире в целом. В связи с этим снижение уровня детской смертности и заболеваемости в значительной степени будет зависеть от реализации мероприятий, направленных на профилактику и снижение частоты врожденных пороков развития (ВПР). Целенаправленное планирование, разработка и оценка эффективности применяемых профилактических мероприятий в большой степени зависит от знания эпидемиологической ситуации по ВПР не только по стране в целом, но и по отдельным регионам. Особенно важно изучение отдельных форм ВПР, что позволяет оценить популяционную частоту, эпидемиологические характеристики врожденных пороков, выявить факторы риска. В первую очередь проведение таких исследований наиболее значимо для жизнеугрожающих пороков развития, к которым относятся атрезии и стенозы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). До настоящего времени отсутствуют данные по популяционной частоте и динамике частот врожденных пороков ЖКТ в Российской Федерации. Все это не позволяет планировать профилактические и лечебные мероприятия, опираясь на собственные данные. Использование зарубежных данных не совсем адекватно нашим реалиям, т.к. эпидемиологические характеристики пороков часто отличаются в различных популяциях.

До настоящего времени атрезии ЖКТ относятся к тем порокам развития, для которых этиология остается в большинстве случаев неизвестной. Предполагается, что и генетические и средовые факторы вносят вклад в развитие пороков этой группы. Однако исследований по выявлению предрасполагающих факторов риска, изучению фенотипической variability проявлений пороков ЖКТ, их нозологической структуры не проводилось. Отсутствуют данные по структуре анатомических форм атрезий внутри этой группы, их сочетанию с другими врожденными пороками развития, что необходимо для изучения этиологии, в том числе роли генетических факторов в происхождении данной группы аномалий. В современной науке для изучения сложной структуры генетической предрасположенности ВПР используются молекулярно-генетические методы, что позволяет выявлять гены, участвующие в развитии врожденных пороков. Однако в мировой литературе известны только единичные исследования по изучению ассоциаций генетических маркеров с атрезиями ЖКТ, а в нашей стране такие исследования до настоящего времени еще не проводились.

Учитывая выше изложенное, можно сделать вывод, что диссертационное исследование Крушельницкой Юлии Валерьевны по изучению эпидемиологических характеристик, динамики частот и клинико-генетической структуры врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта 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, а также выводы и 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 большом эпидемиологическом материале за 13-летний период с 2000 по 2012 годы (в анализ включено 1588 случаев врожденной атрезии пищевода и 1348 случаев атрезий аноректального отдела), а также выборочном клиническом материале (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, клинико-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

Результаты проведенного исследования позволяют обосновать теоретическую значимость исследования, в котором 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.

Благодаря проведенной работе, расширены представления о популяционных особенностях распространения изучаемых пороков (пространственная эпидемиология), получены данные по динамике частот изучаемых пороков развития. 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 ожидаемых оценок для проведения профилактических мероприятий.

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 содержания диссертации

Диссертационная работа Крушельницкой Ю.В. написана по традиционной схеме и включает 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** автором обоснована актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов исследования.

Первая глава работы представляет собой аналитический **обзор литературы**, в котором изложены современные представления об изучаемых пороках развития. Приведены известные на сегодняшний день данные по эпидемиологической и клинико-генетической характеристике атрезий пищевода и аноректального отдела. Обзор литературы свидетельствуют 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 клинико-генеалогический метод, статистические методы, картографический и молекулярно-генетический методы. 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 с атрезией пищевода, указывающие на то, 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.

Сделанные автором выводы основаны на достоверных данных, в целом соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации базируются на полученных в ходе исследования результатах работы. Автореферат включает основные положения диссертации и отражает актуальность, степень разработанности темы, научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость.

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.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, вопросы:

1. Почему для клинического исследования были выбраны именно гены второй фазы детоксикации ксенобиотиков GSTM1 и GSTT1?

Заключение

Диссертационная работа Ю.В. Крушельницкой «Эпидемиологическая и клиничко-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, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей 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. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – генетика, 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ
заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Зайцева Ольга Витальевна

127473 г. Москва, ул. Делегатская д.20, стр.1

Телефон: 8(495)6096700 E-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора О.В. Зайцевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Васюк Юрий Александрович

«21» марта 2019

