

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Шиловой Надежды Владимировны на
диссертацию Заяевой Елизавета Евгеньевны
на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков
развития у детей в Московской области», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.**

Актуальность темы исследования

Врожденные пороки развития (ВПР) пороки играют ключевую роль в показателях общественного здоровья, таких как младенческая и детская смертность, заболеваемость, а также инвалидность. Учитывая значительный медицинский и социальный груз, который несут ВПР в популяциях, трудно переоценить важность исследований в данной области. Если также учесть, что возможности хирургической коррекции ВПР ограничены, а для пороков, сопровождаемых умственной отсталостью, еще и малоперспективны, совершенно очевидна необходимость разработки и совершенствования комплекса мероприятий, направленных на профилактику этих заболеваний. Наиболее действенными мерами профилактики ВПР традиционно являются медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика. В современных условиях, в том числе, в контексте улучшения доступа к медицинским технологиям, эпидемиологическое понимание распространенности ВПР становится критическим элементом разработки эффективных стратегий профилактики заболеваний и сохранения здоровья населения.

Важно отметить, что, несмотря на международные усилия, направленные на улучшение диагностики и лечения ВПР, региональные особенности требуют адаптации универсальных подходов к местным условиям, что может способствовать корректировке профилактических и диагностических стратегий с учетом конкретных условий и позволит повысить их эффективность и действенность. В связи с этим, изучение генетико-эпидемиологических характеристик врожденных пороков развития у детей в отдельном субъекте Российской Федерации – Московской области, несомненно является актуальным.

Несмотря на значительные успехи в области медицины, до сих пор остаются нерешенные вопросы относительно точной генетической эпидемиологии ВПР, в частности касательно редких хромосомных аномалий. Проведенная работа помогает восполнить пробелы в знаниях о генетическом компоненте ВПР.

Исследование Заяевой Е.Е. демонстрирует важность комплексного подхода к изучению ВПР на региональном уровне. Оно подчеркивает необходимость интеграции современных методов диагностики ВПР и генетического тестирования в рутинную

медицинскую практику, а также значимость повышения осведомленности населения о мерах профилактики. Результаты работы предоставляют ценную информацию для дальнейших исследований и разработок в области здравоохранения, способствуя улучшению здоровья и благополучия будущих поколений.

Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной, обоснованной и имеет важное практическое значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Результаты, представленные в диссертации, основаны на обширной базе данных мониторинга ВПР Московской области (более 15 тысяч случаев), охватывающей почти десятилетний период. Использование современной методологии статистического анализа и популяционных данных обеспечивает высокий уровень достоверности полученных результатов.

Работа предоставляет новые данные о динамике частот ВПР в Московской области, а также о структуре и частоте частых и редких хромосомных аномалий, что является значимым вкладом в генетико-эпидемиологические исследования в России. Показано, что меры первичной профилактики в изучаемом регионе в отношении фолат-зависимых пороков реализованы недостаточно.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Высокая степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации Заяевой Е.Е., определяется адекватно поставленными целью и задачами исследования. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы репрезентативным объемом выборки, тщательностью проведенной работы и использованием современных методов статистического анализа, а также получены с учетом исследований, проведенных другими авторами по изучаемой проблеме.

Ценность результатов работы для науки и практики

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты имеют важное значение как для науки, так и для практического здравоохранения. Исследование эпидемиологии ВПР на регулярной основе в пределах одного региона позволяет контролировать динамику частот ВПР во времени и при выявлении их отклонений от референсных значений проводить поиск возможных причин таких отклонений. В проведенном исследовании особое внимание уделяется изменению динамики фолат-зависимых форм ВПР. Предложенные методические подходы к генетическому

тестированию редких хромосомных аномалий в пренатальном периоде важны для повышения качества медико-генетического консультирования семей.

Результаты диссертации и практические рекомендации могут быть использованы в работе медико-генетических консультаций, а также при разработке методических пособий и курсов лекций для ординаторов медицинских ВУЗов, циклов повышения квалификации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах, а также доложены на международных и российских конференциях, что подтверждает их научную значимость. По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (из них 2 в журналах из перечня РУДН; 2 – в SCOPUS / Web of Science).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Заяевой Е.Е. имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложение. Работа изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 46 таблиц и 20 рисунков. Библиографический указатель включает 202 источника литературы, из них 24 отечественных и 178 иностранных источников.

Во введении автором аргументирована актуальность исследования, а также сформулированы цель и задачи исследования. Сформулированы научные положения, выносимые на защиту, отражена научная новизна результатов исследования. Указаны степень достоверности результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности, личный вклад автора в проведение исследования, перечислены публикации.

Обзор литературы посвящен классификации и этиологии ВПР, этапам становления регистров ВПР и их современному состоянию в мире и в России. В том числе дается детальное описание эпидемиологии различных типов ВПР, в частности, уделено внимание хромосомным аномалиям. Обсуждены методы профилактики и их взаимосвязь с регистрами ВПР.

В разделе «Материалы и методы исследования» дана административно-территориальная характеристика Московской области, отражено описание

мониторируемых групп ВПР, а также перечислены использованные методы исследования. Описание методов приведено в полном объеме и является достаточным для понимания их обоснованного применения в соответствии с решаемыми задачами.

Глава «Результаты собственных исследований и обсуждение» включает пять разделов в соответствии с поставленными задачами диссертационного исследования. Первый раздел посвящен расчету популяционных частот ВПР в Московской области и сравнению полученных результатов с данными международных исследований, выделены наиболее частые группы ВПР в регионе. В продолжении первого раздела во втором разделе приводится анализ динамики полученных частот с выделением групп пороков, в которых отмечается изменение динамики. В третьем разделе предлагается описание частот и структуры всех форм хромосомных аномалий в исследуемом регионе, особое внимание уделяется редким хромосомным аномалиям. В четвертом разделе проводится изучение спектра ВПР при пренатальном обнаружении редких хромосомных аномалий с помощью хромосомного микроматричного анализа (ХМА) и FISH-диагностики, рассматриваются группы пороков развития, при которых применение ХМА может быть целесообразным. В последнем разделе обсуждаются вопросы профилактики ВПР, указывается на высокую эффективность в регионе пренатального скрининга и диагностики (вторичная профилактика) и недостаточную эффективность первичной профилактики.

В главе «Заключение» обобщены основные итоги диссертационного исследования по изучению генетико-эпидемиологической характеристике ВПР в Московской области.

Сделанные выводы диссертации, основные положения и практические рекомендации обоснованы, логичны, соответствуют поставленным задачам, в полной мере отражают результаты проведенной работы и обеспечены достаточным количеством данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Заяевой Е.Е. полностью отражает основные разделы диссертационной работы, в нем представлены актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, положения, выносимые на защиту, основные результаты работы и выводы исследования.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Тем не менее, при ознакомлении с данным диссертационным исследованием возникли некоторые вопросы и замечания.

Вопросы следующие:

1) Одним из положений является утверждение, что проведение хромосомного микроматричного анализа показано не только при множественных, но и изолированных пороках развития у плода. Насколько правомочным является такое утверждение, ведь из данных таблицы приложения 3 видно, то ХМА позволил выявить субмикроскопические хромосомные аномалии в равной степени в отдельных случаях при изолированных пороках развития, при наличии ультразвуковых маркеров хромосомной аномалии, не свидетельствующих о наличии ВПР у плода, а также при сочетании изолированного порока развития с маркером хромосомной аномалии?

2) Насколько корректно сравнение популяционной частоты врожденных пороков развития в Московской области и по данным EUROCAT (в частности, в таблице 41) в значительно различающихся по количеству выборках и при значительной разнице численности населения сравниваемых популяций?

Основным замечанием является не корректное использование автором термина и понятия «хромосомные аномалии» в контексте их употребления при описании групп и структуры врожденных пороков развития. Однако совершенно очевидно, что хромосомные аномалии являются лишь одним из этиологических факторов множественных ВПР. Также нетождественными являются понятия CNV (copy number variations - вариации числа копий участков ДНК) и синдром (напр. синдром Прадера-Вилли, «кошачьего крика» и т.д.), причиной которого являются конкретная CNV.

Неправомочным является употребление автором термина «синдром Ди-Джорджи» в отношении всех случаев микроделеции 22q11.2, являющейся основной причиной синдромов делеции 22q11. Синдромы делеции 22q11 объединяют несколько нозологических форм, в том числе и синдром Ди-Джорджи, одним из основных проявлений которого является гипоплазия/аплазия тимуса. Такой порок развития был выявлен при пренатальном ультразвуковом исследовании только в 25% случаев. Поэтому более корректным было бы указать «синдром делеции 22q11».

В разделе «Эпидемиологический анализ хромосомных форм врожденных пороков развития в Московской области» автор приводит описание ультразвуковых проявлений у плодов с различными формами триплоидии в зависимости от родительского происхождения дополнительного гаплоидного набора. Было бы логично продолжить обсуждение собственных многочисленных случаев триплоидии в контексте определения форм этой редкой хромосомной аномалии и их сравнительной оценки в зависимости от данных ультразвукового исследования плода. От этого работа только бы выиграла и такие сведения были бы полезны для врачей, занимающихся пренатальной ультразвуковой диагностикой.

Следует отметить, что высказанные замечания не носят принципиального характера, не умаляют значимость проведенного исследования и являются исключительно поводом для дискуссии и возможным вектором для дальнейших исследований в области изучения и мониторинга врожденных пороков развития.

Заключение

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, направленной на изучение частоты, структуры и динамики ВПР в отдельном субъекте Российской Федерации, а также спектра редких хромосомных аномалий и их клинических проявлений в пренатальном периоде. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Заяева Елизавета Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией цитогенетики, заведующий лабораторией цитогенетики молекулярной Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
доктор медицинских наук, доцент по специальности «Генетика»

«21» ноября 2024 г.

Шилова Надежда Владимировна

Подпись Шиловой Н.В. заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



Воронина Е.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Тел.: +74956128607, эл. почта: mgnc@med-gen.ru