

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Минайчевой Ларисы Ивановны на диссертацию Заяевой Елизаветы 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) относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей и существенно влияют на заболеваемость, смертность и инвалидность в детском возрасте. Частота врожденных пороков среди новорожденных составляет от 2 до 4%, что делает их изучение важным для понимания ключевых аспектов общественного здоровья и разработки мер по их предотвращению и лечению.

Особое значение приобретает региональный аспект исследования ВПР. Генетические особенности и влияние внешней среды могут существенно варьироваться в разных регионах, что требует углубленного изучения отдельных популяций. Московская область, как один из крупнейших регионов России, представляет собой важный объект для изучения. Данные об эпидемиологии ВПР могут помочь разработать специфические профилактические меры для ряда форм врожденной патологии на территории региона.

В то же время прогресс в области генетических технологий открывает новые возможности для изучения молекулярных основ ВПР. Хромосомный микроматричный анализ позволяет выявлять не только частые хромосомные аномалии, но и редкие, в том числе наследственные формы ВПР. Включение данных о генетически детерминированных формах ВПР в эпидемиологические исследования способствует лучшему пониманию их

причин и разработке более точных методов диагностики и эффективной профилактики.

Проведенное исследование характеризуется сочетанием изучения эпидемиологических данных с анализом результатов молекулярно-генетических исследований случаев ВПР, что важно для комплексного понимания проблемы и новых перспектив для междисциплинарных исследований в области профилактики врожденных заболеваний. Все перечисленное указывает на актуальность темы представленного диссертационного исследования и ее важное научное и практическое значение.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность результатов диссертационной работы Заяевой Е.Е. базируется на использовании большого объема данных эпидемиологического мониторинга ВПР в Московской области за 9-летний период (2011-2019 гг.). Анализ был проведен на выборке, включающей более 15 тысяч зарегистрированных случаев ВПР, что является репрезентативным объемом для исследования эпидемиологии этих заболеваний. Достоверность результатов обеспечена тщательной проверкой данных и использованием современных методов статистического анализа (корреляционный и регрессионный анализ), что позволило достичь высокого уровня объективности и надежности выводов.

Новизна работы заключается в получении новых данных по частоте и динамике частот ВПР в Московской области, эпидемиологии редких хромосомных аномалий, в том числе диагностированных в пренатальном периоде. Впервые на территории России описаны эпидемиологические особенности микроструктурных хромосомных перестроек на основе данных регионального регистра.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Заяевой Е.Е., логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

При выполнении настоящей работы соблюдены научные принципы проведения исследований. Для решения поставленных задач автором изучены и проанализированы отечественные и зарубежные литературные источники, посвященные эпидемиологии ВПР и редких хромосомных аномалий, использованы современные методы эпидемиологического и статистического анализа на репрезентативной выборке (более 15 000 случаев ВПР), что дает право для заключения о корректной обоснованности научных положений, выводов и разработанных рекомендаций.

## **Ценность результатов работы для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Заяевой Елизаветы Евгеньевны обладают несомненной значимостью для фундаментальной и прикладной науки.

Полученные результаты расширяют существующее научное понимание о динамике и спектре ВПР на уровне крупных популяций, что является критически важным для разработки эффективных профилактических стратегий. Кроме того, углубляются научные представления о возможностях генетических технологий в поиске этиологических факторов ВПР.

Практическая ценность работы заключается в возможности использования её результатов для улучшения существующих медицинских программ профилактики и протоколов обследования и наблюдения пациентов с ВПР и хромосомными аномалиями. Так, данные о частоте и структуре различных ВПР в регионе могут быть применены для оптимизации

профилактических программ и медико-генетического консультирования, направленных на снижение частот этих пороков, что в конечном итоге может привести к снижению заболеваемости и младенческой смертности в регионе. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для планирования объема медицинской, в том числе и специализированной, медицинской помощи в регионе пациентам с врожденными пороками развития.

Предложенные подходы уже внедрены в работу медико-генетического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского».

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (из них 2 в журналах из перечня РUDN; 2 – в SCOPUS / Web of Science). Основные результаты диссертационного исследования доложены на международных и российских конференциях.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 169 страницах печатного текста, построена по традиционному плану 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. Текст диссертации иллюстрирован 46 таблицами и 20 рисунками. В библиографическом списке 202 источника литературы, из них 24 отечественные.

Введение содержит стандартные разделы. Автором наглядно обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определена научная новизна, изложены положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации результатов, а также указана информация об объеме и структуре диссертационной работы.

Обзор литературы состоит из трех разделов и в полной мере отображает современные представления об этиологии и эпидемиологии ВПР, а также о существующих методах их профилактики. Обзор основан на большом числе актуальных отечественных и зарубежных источников, что подчёркивает глубину и обоснованность теоретической части.

В главе «Материалы и методы» дана административно-территориальная характеристика Московской области, подробно описана структура регистра ВПР в России и, в частности, в Московской области. Представлена характеристика пороков развития, описаны методы статистического анализа данных.

Глава «Результаты собственных исследований и обсуждение» содержит подробное изложение полученных результатов для 15486 случаев ВПР, зарегистрированных в регистре ВПР Московской области с 2011 по 2019 годы. Дана характеристика популяционных частот ВПР в Московской области с 2011 по 2019 годы, как по всем группам пороков, так и отдельно для каждой нозологической формы ВПР из группы пороков обязательного учета. Проведен сравнительный анализ популяционных частот ВПР в Московской области с данными международных исследований. Оценена динамика ВПР в Московской области за исследуемый период, выделены типы пороков развития, для которых отмечается нарастание популяционных частот и обсуждены возможные причины данного явления. Особое внимание уделяется хромосомным формам ВПР, дается характеристика популяционных частот частых и редких хромосомных аномалий, проводится анализ фенотипических проявлений микроструктурных хромосомных

аномалий в пренатальном периоде (более детальное описание представлено в Приложении 3).

В заключении обобщены полученные в ходе работы данные, обозначены принципы функционирования регистра ВПР в Московской области. Обсуждены преимущества организации системы сбора данных, а также проблемы, связанные с недостаточной диагностикой и недоучетом редких форм ХА, намечены перспективы дальнейших исследований. Таким образом, заключение работы подчеркивает важность дальнейшего развития и совершенствования регистра ВПР в Московской области, а также необходимость проведения междисциплинарных исследований распространения и этиологии пороков развития.

В целом, текст диссертации написан хорошим литературным языком, изложение обзора литературы и результатов диссертационного исследования структурировано и логично. Выводы по полученным результатам сформулированы кратко и ясно, даны практические рекомендации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации, написан четко и хорошо иллюстрирован. Таким образом, содержание автореферата полностью соответствует установленному государственному стандарту.

#### **Замечания и вопросы по работе**

Принципиальных замечаний по работе нет. Есть ряд неточностей и неудачных формулировок, не снижающих значимость работы. Например, на странице 105 указано: «В структуре дубликаций в Московской области за исследуемый период отсутствуют повторяющиеся диагнозы, кроме двух

случаев дупликации короткого плеча 7 хромосомы одной и той же женщины, которая также являлась носителем данной дупликации». Видимо, речь идет о дупликации короткого плеча 7 хромосомы у плодов двух разных беременностей женщины, у которой была обнаружена аналогичная микроструктурная перестройка.

В работе проведен анализ диагностированных случаев CNV, которые ранее были описаны в литературе, а также впервые выявленные случаи CNV. В тексте диссертации не описана их клиническая значимость, являются ли они патогенными. С моей точки зрения, работу украсило описание такого клинического случая в тексте диссертации.

Автор делает заключение, что «... возможными показаниями к проведению ХМА в пренатальном периоде могут стать врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, пороки центральной нервной системы (вентрикуломегалия, патология мозолистого тела, нарушения строения задней черепной ямки) и конечностей (синдактилии, аномалия положения стоп)». Следует сказать, что диссертационная работа, а также заключения и выводы соответствуют общей направленности научных исследований в области врожденных пороков развития. Так, показания для молекулярного кариотипирования в пренатальной и постнатальной диагностике опубликованы в 2023 году в Рекомендациях Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу (Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. Медицинская генетика 2023; 22(10): 3-47).

К диссертанту есть несколько вопросов.

1. При описании отдельных форм ВПР в работе (стр. 62) автор указывает, что «... врожденная гидроцефалия в ряде случаев входит в спектр проявлений

- некоторых аутосомно-рецессивных синдромов. Предполагается, что поскольку в исследование включены страны с высоким уровнем кровнородственных браков, полученные частоты оказались выше в сравнении с европейскими данными...». Нельзя исключить, что на результаты настоящего эпидемиологического исследования, в частности, изменения динамики и спектра ВПР оказали процессы миграции представителей определенных этнических групп. Возможно проведение анализа такого анализа с использованием данных Регистра ВПР Московской области?
2. При проведении ХМА пациентам с ВПР были ли выявлены моногенные синдромы, обусловленные микроструктурными перестройками хромосом?
  3. При проведении анализа данных эпидемиологического исследования за 9-летний период были ли выявлены семейные случаи хромосомных микроструктурных перестроек (случай 180, Приложение 3)?
  4. Вопрос по задаче 5 диссертационного исследования. Какие предложения по повышению эффективности программ профилактики разработаны?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, имеющей важное значение для современной медицины, заключающееся в получении новых данных о частоте, структуре и динамике ВПР в Московской области. 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 имени Патриса Лумумбы», 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:

заместитель главного врача по медицинской части Медико-генетического центра (Генетической клиники) Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», доктор медицинских наук (1.5.7. Генетика)



Минайчева Лариса Ивановна

29.11.2024

Подпись Минайчевой Л.И. заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук Хитринская Ирина Юрьевна



Научно-исследовательский институт медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ), 634050,  
Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10, Тел.: +73822530537, эл. почта:  
genetics@tnimc.ru