

**Отзыв на автореферат диссертации Заяевой Елизаветы Евгеньевны
на тему: «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных
пороков развития у детей в Московской области», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. – Генетика**

Врожденные пороки развития (ВПР) занимают лидирующее место в структуре младенческой смертности и детской инвалидизации, что оказывает значительное воздействие на отдельных людей, их семьи, систему здравоохранения и общество в целом. Согласно оценкам, от врожденных заболеваний в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 240 000 новорожденных детей. ВПР являются причиной смерти 170 000 детей в возрасте от одного месяца до пяти лет. Наиболее часто встречаются пороки сердца, пороки центральной нервной системы, множественные врожденные пороки развития, а также аномалии костно-суставной системы.

Диссертационная работа Заяевой Елизаветы Евгеньевны посвящена актуальной проблеме – генетико-эпидемиологической характеристике ВПР в Московской области, что позволило решить не только научные задачи по генетической эпидемиологии конкретных форм ВПР, но и разработать медицинские рекомендации для повышения эффективности медико-генетического консультирования. Е.Е. Заяева определила популяционные частоты и структуру ВПР в Московской области, выделила наиболее распространенные ВПР, показала, что наиболее частыми синдромами, ассоциированными с делециями аутосом, являются синдромы Ди Джорджи, Прадера-Вилли/Ангельмана, «кошачьего крика» и Вольфа-Хиршхорна, выявила недостаточную эффективность первичной профилактики фолат-зависимых пороков развития. Автор акцентирует внимание на необходимости проведения хромосомного микроматричного анализа с целью выявления микроструктурных хромосомных аномалий у плода с ВПР и нормальным кариотипом по результатам предварительных исследований.

Диссертационная работа Заяевой Е.Е. является законченным научным исследованием, выполненным с применением методов клинического, эпидемиологического и статистического анализа данных, имеет научную новизну и практическую значимость. Выводы обоснованы. Результаты диссертации опубликованы в 6 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат имеет традиционную структуру и состоит из разделов: общая характеристика работы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список публикаций по теме диссертации, резюме. Автореферат содержит 7 рисунков и 3 таблицы по основным результатам работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако обращает на себя внимание неаккуратное использование генетических терминов. Так, в качестве синонимов используются слова «CNV» и «синдром» (тогда как CNV может лежать в основе синдрома), «синдром Дауна» и «хромосомные аномалии» (синдром Дауна является заболеванием, а хромосомная аномалия его обуславливает) и т.д. На рисунке 1 в структуре ВПР, среди собственно пороков развития, приведены хромосомные аномалии, которые могут лежать в их основе. Хромосомные аномалии не являются наследственными заболеваниями (стр. 16), а лежат в их основе. В таблице 3 среди синдромов, обусловленных делециями отдельных регионов хромосом, авторы указывают кольцевые хромосомы. В связи с этим, хотелось бы уточнить, на основании чего кольцевые хромосомы отнесены в данную группу, если известно, что они могут иметь значительно более сложную структуру?

По объему выполненных исследований, значимости полученных научных результатов, достаточному уровню публикаций и апробации работы считаю, что диссертация Заяевой Е.Е. на тему: «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 N 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета ПДС 0300.005 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)

к.б.н. (1.5.7. – генетика)

Кашеварова Анна Александровна

Подпись А.А. Кашеваровой заверяю
Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.

Томский НИМЦ
634050, г. Томск, Наб. р. Ушайки, д. 10.

Тел. 8 (3822) 51-11-09; e-mail.: center@tnimc.ru

02.12.2024

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационного исследования Заяевой Елизаветы
Евгеньевны «Генетико-эпидемиологическая характеристика
врожденных пороков развития у детей в Московской области»,
представленного на соискание ученой степени кандидата медицинский
наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)**

Врождённые пороки развития (ВПР) представляют собой аномалии строения или функции органов и систем организма, которые возникают в период внутриутробного развития плода и проявляются при рождении или в раннем детском возрасте. Последствия ВПР для индивида могут быть весьма разнообразными, от лёгких косметических дефектов до тяжелых жизнеугрожающих состояний. Дети с ВПР часто нуждаются в дорогостоящих медицинских вмешательствах, включая хирургические операции, реабилитацию и пожизненное наблюдение. В связи с этим, ВПР представляют собой значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Разработка методов профилактики и раннее выявление ВПР являются приоритетными направлениями в области общественного здравоохранения.

Ключевыми информационными источниками по оценке распространенности врожденных аномалий в популяции являются мониторинговые регистры ВПР. Регистры ВПР представляют собой специализированные базы данных, в которых систематически собираются и анализируются данные о случаях выявленных аномалий у новорождённых, мертворожденных и элиминированных плодов. На основании полученных данных возможно планирование и разработка специфических мер профилактики, медицинского лечения и социальной поддержки населения.

Диссертационная работа Заяевой Елизаветы Евгеньевны посвящена изучению эпидемиологии ВПР и хромосомных аномалий в Московской области с целью оптимизации существующих профилактических

мероприятий в регионе. Московская область, как один из крупнейших регионов России, является ценным объектом для проведения подобных исследований. Проведенное исследование является актуальным и значимым как для науки, так и для практического здравоохранения.

Автором адекватно определены цель и задачи работы. Целью исследования является комплексная оценка генетико-эпидемиологических особенностей ВПР в Московской области. Для достижения этой цели поставлены конкретные задачи, направленные на изучение распространенности, структуры, динамики и генетических аспектов ВПР.

В автореферате кратко описаны методы исследования, которые использовались автором. Автор применил как традиционные эпидемиологические методы (методы математико-статистического анализа данных), так и клинический анализ фенотипических описаний ВПР с интерпретацией результатов современных методов генетического тестирования. Такой комплексный подход позволяет получить более полную картину проблемы. Отдельно следует отметить тщательный анализ статистических данных, что позволило автору выделить ключевые тенденции и региональные особенности распространения ВПР в Московской области. При этом автор не ограничивается простой констатацией фактов, а проводит глубокий анализ причинно-следственных связей.

Результаты исследования представлены в виде краткого описания основных выводов. Автор приводит данные о распространенности различных видов ВПР, их структуре по системам органов и систем и их динамике. Особое внимание уделяется генетическим аспектам проблемы, включая анализ частоты и структуры частых и редких хромосомных аномалий и изучение фенотипических проявлений микроструктурных хромосомных перестроек в пренатальном периоде. Наиболее распространёнными группами ВПР в Московской области являются пороки сердечно-сосудистой системы, пороки мочеполовой системы, центральной нервной системы и верхних и нижних конечностей. На втором месте по частоте среди всех

зарегистрированных случаев в регистре располагается группа хромосомных аномалий, включающая все случаи частых и редких хромосомных перестроек. Выявлено статистически значимое нарастание популяционных частот для таких состояний как анэнцефалия, энцефалоцеле и синдром Дауна. Установлено, что мероприятия первичной профилактики фолат-зависимых пороков не обладает достаточной эффективностью в регионе.

Нельзя не отметить практическую значимость работы. Автореферат содержит ряд конкретных рекомендаций по профилактике ВПР, адресованных как специалистам здравоохранения, так и широкой общественности. Полученные результаты могут быть использованы для разработки и реализации профилактических программ, направленных на снижение частоты ВПР в Московской области. Новизна исследования заключается в комплексном подходе к изучению ВПР в Московской области, а также в получении новых данных о распространенности, структуре и динамике ВПР и хромосомных аномалий в Московской области.

Автореферат представляет собой качественную работу, которая отражает актуальность и важность изучаемой проблемы. Автору удалось сформулировать четкую цель и задачи исследования, применить адекватные методы и получить важные результаты. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Замечаний по автореферату нет.

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для современной медицины, заключающееся в получении новых данных о частоте, структуре и динамике ВПР и хромосомных аномалий 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.

Заведующая консультативным отделением медико-
генетического центра ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.

Владимирского, Главный внештатный специалист по
орфанным заболеваниям,
кандидат медицинских наук



Коталевская Юлия Юрьевна

Подпись кандидата медицинских наук Коталевской Ю.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор



Н.Ф. Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.
Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) 129110, г. Москва, ул.
Щепкина 61/2, телефон: +7(495)674-07-09, e-mail: moniki@monikiweb.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Заяевой Елизаветы Евгеньевны «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области», представленной на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика

Врождённые пороки развития (ВПР) представляют собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в России и во всем мире. Они охватывают широкий спектр аномалий, затрагивающих различные органы и системы организма, и могут иметь далеко идущие последствия для здоровья и благополучия человека на протяжении всей его жизни.

Для оценки распространённости, причин и последствий ВПР существуют мониторинговые регистры, которые играют ключевую роль в системе общественного здравоохранения, предоставляя ценную информацию. Регистры ВПР являются систематизированными базами данных, содержащие сведения о случаях ВПР у новорождённых, мертворожденных и элиминированных плодов. Значение регистров ВПР многогранно. Регистры позволяют отслеживать частоту различных ВПР в популяции, выявляя изменения во времени и пространстве. Это помогает выявить потенциальные очаги повышенной заболеваемости и оценить эффективность профилактических мер. Данные о распространённости и типах ВПР помогают планировать и распределять ресурсы здравоохранения, оптимизируя оказание медицинской помощи пациентам с ВПР. Регистры мониторинга ВПР, в том числе, служат важным источником данных для научных исследований, направленных на изучение причин возникновения, диагностики и лечения ВПР.

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны направлено на изучение генетико-эпидемиологических характеристик ВПР в Московской области. Учитывая вышесказанное, данная работа является актуальной и значимой. Основными задачами исследования являлись оценка

популяционных частот и динамики ВПР и хромосомных аномалий в Московской области за период с 2011 по 2019 годы, оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении этих заболеваний в регионе, а также изучение фенотипических проявлений в пренатальном периоде микроструктурных хромосомных перестроек, учтенных в регистре.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые рассчитаны базовые популяционные частоты ВПР и хромосомных аномалий в Московской области. Эти данные могут быть использованы организаторами здравоохранения региона для планирования необходимых мер медицинской и социальной поддержки населения. В исследовании установлено, что меры первичной профилактики в регионе обладают недостаточной эффективностью, что требует их пересмотра и модернизации. Кроме того, показано, что полученные базовые частоты сопоставимы с оценками международных исследований и совпадают со средней величиной на территории России, в связи с чем возможно использовать их, как референсные значения для других российских территорий, в которых эпидемиологический мониторинг не обладает достаточной глубиной исследования. В том числе, впервые на территории России проведен анализ эпидемиологии редких хромосомных аномалий, зарегистрированных в базе регистра ВПР. Эти сведения позволили определить наиболее часто встречающиеся формы данных хромосомных перестроек и обосновать необходимость расширенного генетического тестирования в пренатальном периоде. Достоверность полученных результатов статистически подтверждена.

Автореферат диссертации написан научным языком, дополнен иллюстративным материалом, понятно, кратко и точно отражает содержание диссертации, охватывая все её основные разделы: актуальность темы, цели и задачи исследования, методы и результаты, выводы и практическую значимость. Все утверждения и выводы в автореферате обоснованы и подкреплены ссылками на источники. Диссертантом корректно

сформулированы положения, выносимые на защиту. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Замечаний к оформлению автореферата нет.

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у детей в Московской области» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для современной медицины, заключающееся в получении новых данных о частоте, структуре и динамике ВПР и хромосомных аномалий в Московской области. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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.

Председатель Ассоциации специалистов медицины плода «Национальное общество пренатальной медицины», Заслуженный врач Российской Федерации, Лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, Д.М.Н.,

Жученко Людмила Александровна

01 декабря 2024 года

Подпись заверяю,

Ответственный секретарь Ассоциации специалистов медицины плода
«Национальное общество пренатальной медицины»



Евстифеева Елена Геннадьевна

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Заяевой Елизаветы Евгеньевны
«Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков
развития у детей в Московской области», представленной на соискание
степени кандидата медицинский наук по специальности 1.5.7. Генетика**

Врождённые пороки (аномалии) развития (ВПР) – одна из наиболее значимых составляющих причин мертворождения, младенческой и детской смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Они возникают в пренатальном периоде и зачастую обусловлены хромосомными аномалиями или другими генетическими нарушениями и проявляются в раннем детском возрасте, приводя к различным нарушениям физического, психомоторного и/или интеллектуального развития. Средняя частота врожденных пороков среди новорожденных в России составляет 2-4%, но частота, структура и динамика наследственных заболеваний и ВПР различаются в различных регионах. Поэтому изучение этиологии и эпидемиологии наследственных заболеваний и ВПР имеет ключевую роль в разработке эффективных стратегий и мер по профилактике, диагностике и лечению данных заболеваний.

В диссертационной работе Е.Е. Заяевой проведен ретроспективный анализ данных эпидемиологического мониторинга ВПР в Московской области (МО) за период с 2011 по 2019 годы. Согласно полученным данным частота врожденных аномалий развития в МО составила 252,9 на 10000 рождений, при этом более распространенными группами ВПР, не обусловленными хромосомными аномалиями, являются врожденные пороки органов сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, верхних и нижних конечностей, центральной нервной системы. Автором впервые в РФ исследована эпидемиология частых и редких хромосомных аномалий, зарегистрированных в регистре ВПР. Установлено, что второе по частоте место в структуре ВПР занимает группа хромосомных аномалий (ХА), частота зарегистрированных ХА среди всех ВПР составила 43,65 на 10000 рождений, в том числе редких ХА - 4,88 на 10 000, в структуре которых преобладают триплоидии (41,14%) и частичные делеции хромосом (24,41%). Показано, что за исследуемый период зарегистрировано статистически значимое повышение

суммарных частот во времени анэнцефалии, спинномозговой грыжи и трисомии 21 (синдрома Дауна). Установлено, что риск данных аномалий не связан с возрастом матери, а в структуре редких хромосомных аномалий преобладают делеции и триплоидии. На основании изучения фенотипических проявлений патогенных вариаций числа копий (CNV) в пренатальном периоде предложены показания для расширенного генетического тестирования при у плодов, имеющих нормальный кариотип по данным стандартного цитогенетического исследования. Установлено, что основной вклад в снижение частоты пороков развития в Московской области вносят меры вторичной профилактики (пренатальный скрининг и пренатальная диагностика), а первичная профилактика фолат-зависимых пороков развития не обладает достаточной эффективностью.

В автореферате диссертации автором представлены литературные данные по теме исследования, обозначающие актуальность работы и свидетельствующие о ее научной новизне и научно-практической значимости, четко сформулированы цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования в полной мере обоснованы собственными результатами, выполненными на выборке репрезентативного размера с использованием современных методов и адекватных методов статистического анализа.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных трудов в отечественных и зарубежных изданиях (из них 4 в журналах, индексируемых в РИНЦ; 2 – в SCOPUS/Web of Science), в том числе 4 статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук. Основные результаты исследования по теме диссертационной работы доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях.

Автореферат, изложенный на 27 страницах машинописного текста, построен по традиционному плану, отражает основное содержание диссертации, которая представляет собой логически завершенную работу. Замечаний к оформлению автореферата нет.

Диссертационное исследование Заяевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Генетико-эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития у

детей в Московской области» является законченной научно-квалификационной работой, представляющее существенное значение для современной медицины, заключающееся в получении новых сведений о хромосомных аномалиях и врожденных пороках развития у детей. 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.

Заведующий лабораторией нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), профессор кафедры генетики эндокринных болезней Института высшего и профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», профессор кафедры общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н.

Черных Вячеслав Борисович

Подпись В.Б. Черных заверено

Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»

к.м.н.



Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел. +7(499) 612-86-07, E-mail: mgnc@med-gen.ru