

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Євтушок Богдани Анатоліївни

**«Клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад
невральної трубки (на моделі Рівненської області)»**

представленої на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 03.00.15 – генетика (медичні науки)

Актуальність обраної теми. Відомо, що майбутнє будь-якої держави значною мірою залежить від її трудового потенціалу, який визначається станом здоров'я та можливостями відтворення населення. Стан здоров'я населення України продовжує залишатися незадовільним, що реалізується у від'ємному прирості населення внаслідок падіння народжуваності, зростання захворюваності і смертності. В зв'язку з цим питання відтворення поколінь, народження здорових нащадків набуває не лише особливої актуальності, а й дозволяє задуматись про можливості національної безпеки нашої держави. Це вимагає детального аналізу та глибокого вивчення чинників негативного впливу, розробки і застосування дієвих заходів профілактики.

Будь-яке захворювання людини, безперечно, має вплив на добробут її найближчого оточення - сім'ї, родини, друзів. Але існують такі хвороби, які визначають рівень розвитку і благоустрою всієї держави. Саме здоров'я дитячого населення є визначальним показником соціального та економічного статусу держави і особливо гостро питання постає тоді, коли йдеться про дитячу інвалідність. Природжені вади розвитку є однією з основних причин анте-, інтранатальної загибелі плода, малюкової смертності. Відомо понад 4 тисячі видів природжених вад розвитку.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, природжена патологія виявляється у 3,0-6,0 % новонароджених, у більшості випадків – це важкі або летальні вади. У різних країнах світу за результатами національних реєстрів природжені вади розвитку, показники поширення вродженої патології серед новонароджених суттєво різняться та мають значно ширші межі. На сьогодні особливості поширення природжених вад розвитку вивчені недостатньо, не існує єдиної думки щодо можливих факторів ризику появи природжених вад.

Щороку в Україні народжується понад 12 тис. дітей зі спадковою і природженою патологією, де кожна п'ята дитина є інвалідом внаслідок природжених вад розвитку. Природжена і спадкова патологія стабільно

займає друге місце в структурі смертності дітей першого року життя і поступається тільки окремим станам, які виникають при недоношеності новонароджених і малій вазі при народженні.

Вади невральної трубки належать до поширених природжених вад розвитку, в основному – аненцефалія та спинномозкова кила. Вади невральної трубки є вагомою причиною перинатальної, неонатальної, малюкової та дитячої захворюваності і смертності, а також інвалідності впродовж усього життя.

Актуальним є не тільки отримання і нагромадження результатів досліджень про вади невральної трубки, але й відповідний аналіз масиву даних з метою розв'язання практичних завдань геногеографії, профілактики, встановлення факторів ризику в родинах, де зустрічаються повторні випадки тієї ж патології.

Відтак, тема дисертаційної роботи Б.А.Євтушок, в якій розглядається клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад невральної трубки у Рівненській області та обґрунтовуються заходи, спрямовані на вдосконалення медичної допомоги і зменшення наслідків впливу несприятливих факторів на здоров'я населення, є актуальною та своєчасною.

Достовірність і обґрунтованість результатів наукових положень і висновків. Наукові положення, висновки і рекомендації впливають з фактичного матеріалу і носять об'єктивний характер, оскільки обґрунтовані результатами досліджень. Для дослідження застосовано сучасні і адекватні методи аналізу. Висновки ґрунтуються на значній кількості спостережень та на достатньому обсягу клінічних випадків.

Для вирішення поставлених завдань дисертантом використано комплекс адекватних методів епідеміологічних та медико-статистичних досліджень, а також репрезентативний обсяг дослідного матеріалу. Вперше отримано генетико-демографічну характеристику популяції Рівненської області щодо природжених вад розвитку невральної трубки на основі комплексу інформативних показників, що характеризують репродуктивний потенціал населення. В межах характеристики генетико-демографічної структури популяції Рівненської області вперше проаналізовані коливання частоти вад розвитку невральної трубки за 15-річний період спостережень та встановлені регіональні контрасти між поліською та не-поліською частинами області.

Здійснено вивчення рівня інкорпорованого Cs-137 у вагітних Рівненської області. На основі дослідження вмісту фолатів в еритроцитах та сироватці крові жінок репродуктивного віку визначено, що не існує

достовірної різниці між мешканками Полісся і не-Полісся. Вперше оцінено обізнаність жінок Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти та рекомендовано шляхи її покращення.

Дисертаційна робота Б.А.Євтушок має послідовний та логічний дизайн дослідження. Для реалізації мети дисертантом вирішувалися чітко сформульовані завдання, яким відповідають отримані результати, підсумовані у висновках. Дисертантом детально опрацьована література з теми дослідження, особисто підібрано та використано сучасні методи для проведення генетичного аналізу, зібрано великий об'єм первинного матеріалу, критично проаналізовано отримані результати та представлено дані про впровадження їх у практичну діяльність.

Дисертаційна робота пов'язана із виконанням планової науково-дослідницької роботи «Визначення генетичних основ ризику розвитку патологічних станів на різних етапах онтогенезу» 0114U002215, термін виконання 02.14–12.18 рр., що проводилася на кафедрі медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П. Л. Шупика.

Новизна та практична значимість результатів дисертаційного дослідження. Наукова новизна дисертаційного дослідження Б. А. Євтушок визначається тим, що на основі досліджень автором встановлено, що частота вад невральної трубки у Рівненській області є однією з найвищих у Європі і становить 20,28 на 10 000 живо- і мертвонароджених у порівнянні з середнім показником серед членів EUROCAT у 2005–2012 рр. – 9,7 на 10 000 живо- і мертвонароджених.

Дисертантом визначено чинники ризику, що сприяють виникненню вад невральної трубки – наявність в анамнезі спонтанних викиднів, порядковий номер вагітності та пологів 4 і більше.

Автором виявлені відмінності між Поліським та не-Поліським регіонами Рівненської області: частота вад невральної трубки у Поліссі склала 23,4 на 10 000 живонароджених і була достовірно вищою, ніж частота вад невральної трубки у не-Поліському регіоні – 17,5 на 10 000 живонароджених.

У ході виконання роботи встановлено достовірно частіше поєднання вад невральної трубки з певними категоріями природжених вад, особливо з вадами серединної лінії (у 67% випадків множинних природжених вад розвитку невідомої етіології у поєднанні з вадами невральної трубки).

Доведено, що рівні фолатів в еритроцитах і сироватці крові жінок репродуктивного віку в Рівненській області, яка характеризується високою частотою вад невральної трубки, в літній період року знаходилися в межах референтних значень і не відрізнялися в регіонах ($p > 0,05$) з різною частотою

вад невральної трубки, що свідчить про достатнє надходження фолатів з продуктами харчування в цей сезон року.

Виявлено недостатній рівень обізнаності жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти та визначено шляхи її покращення.

Результати досліджень та практичні рекомендації впроваджені у практичну діяльність медичних закладів, медико-генетичних центрів.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації та автореферату. Дисертація Богдани Євтушок написана в традиційній формі, оформлена відповідно до вимог ДАК України і викладена на 123 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, узагальнення, висновків, переліку використаних джерел та 4 додатків. Робота ілюстрована 29 інформативними таблицями та 34 рисунками. Список використаної літератури охоплює 218 джерел (32 кирилицею, 186 латиницею). Дисертаційна робота викладена у науковому стилі грамотною літературною українською мовою.

У вступі дисертант обґрунтувала актуальність, мету, завдання дослідження, визначила наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, показала зв'язок з науковими програмами і темами, окреслила особистий внесок у виконання роботи та об'єм апробації результатів дослідження у виступах і публікаціях за темою дисертаційної роботи.

Огляд літератури побудований на аналізі публікацій за досліджуваною тематикою у світі. Наведено дані про опис та аналіз категорій вад невральної трубки, зокрема аненцефалії, ініенцефалії, spina bifida – спинномозкової кили, черепномозкової кили – енцефалоцеле. Наведено дані про різні фактори ризику повторного виникнення вад невральної трубки в одній родині. Цікавими є опис та аналіз даних різних авторів щодо впливу іонізуючої радіації як однієї із причин виникнення природжених вад розвитку і, зокрема, вад невральної трубки.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» викладені методики застосовані при виконанні дослідження. Зокрема, використані такі методи: епідеміологічний, клініко-генеалогічний, молекулярно-генетичний, інтерв'ю, радіометрії, статистичного аналізу.

У розділі 3 викладені результати власних досліджень, проте цей розділ надзвичайно роздрібнений – від 3.1.1 до 3.1.11. Вважаю, що можна було б зменшити кількість підрозділів для кращого узагальнення поданих результатів. У підрозділі 3.1 автором описано та вивчено дані обласного реєстру природжених вад розвитку про 472 випадки вад

невральної трубки, зібраних за 2000–2014 рр. за стандартами ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) та EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies). Проаналізовано дані обласного реєстру новонароджених про 232 770 живо- і мертвонароджених дітей за 2000–2014 рр. з метою порівняння сезонності зачаття та визначених характеристик вагітностей з вадами невральної трубки та вагітностей у загальній популяції. У підрозділі 3.1.2 детально описане співвідношення між статями (Ч:Ж) серед усіх живонароджених дітей Рівненської області за 2000–2014 рр., яке коливалось в межах від 1,05 до 1,07, проте немає розрахунку щодо статистичної різниці між Поліссям і не-Поліссям. Слід відзначити, що такі розрахунки були б цікавими для подальших припущень та обговорень на підставі отриманих результатів. Зважаючи на те, що у результаті даного дослідження у підрозділі 3.1.5 описано два випадки вад невральної трубки, які наступили після екстракорпорального запліднення, важливим є донесення даної інформації до фахівців та жінок, які планують вагітність. Розділ 3 добре проілюстрований рисунками та діаграмами.

За допомогою клініко-генеалогічного методу вивчалися особливості репродуктивного анамнезу 464 жінок, які народили дитину з вадю невральної трубки. Дисертантом наведені приклади родоводів, де в одній сім'ї спостерігалися вади розвитку невральної трубки у двох сибсів, та поєднання множинних вад розвитку із вказаною вище патологією.

Окрім цього, автором вивчено рівні інкорпорованого цезію-137 серед 4795 вагітних та частоту вад невральної трубки у Рівненській області. За допомогою молекулярно-генетичного методу порівняно генотипи жінок основної та контрольної групи за поліморфними варіантами генів фолатного циклу.

Дані про рівні фолатів в еритроцитах та сироватці крові жінок репродуктивного віку Рівненської області викладено у підрозділі 3.2.

Підрозділ 3.3. присвячений аналізу обізнаності 224 жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти.

У наступному підрозділі дисертантом описана розробка заходів профілактики вад невральної трубки в Рівненській області на основі виявлених факторів ризику, клініко-генетичних та епідеміологічних особливостей.

У розділі 4 узагальнено результати дослідження та проведено їх обговорення відповідно до відомих даних літератури. Даний розділ

написаний чітко, грамотно, що свідчить про фаховість здобувача наукового ступеню.

Висновки, які зроблені дисертантом, відповідають меті та завданням дисертації, є обґрунтовані результатами дослідження і базуються на статистично вірогідних даних.

Відповідність автореферату змісту дисертації: Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Повнота викладу основного змісту дисертації в опублікованих працях у наукових фахових виданнях: За результатами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 3 статті у фахових періодичних виданнях України, затверджених Міністерством освіти і науки України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті – в міжнародних наукових виданнях (European Journal of Medical Genetics, Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology), одні методичні рекомендації. Результати роботи доповідалися на 4 науково-практичних конференціях, в тому числі двічі за межами України.

Принципових зауважень до роботи немає, проте в процесі її розгляду виникли деякі запитання та зауваження:

Дискусійні положення і запитання.

1. Назвіть особливості репродуктивного анамнезу жінок, у яких спостерігалися повторні випадки вад розвитку невральної трубки.

2. Зважаючи, що Полісся та не-Полісся відрізняються в демографічному, екологічному та етнографічному аспектах, то як ці відмінності відбиваються на репродуктивному здоров'ї жінок?

3. До загальної вибірки у Вашому дослідженні було включено 472 випадки вад невральної трубки, чи зустрічалися серед них близнюки і якої статі?

4. У складі яких відомих генетичних синдромів спостерігалися вади невральної трубки у Вашому дослідженні? Якщо так, то чи зустрічалися повторні випадки вказаних синдромів серед сибсів?

5. Що, на Вашу думку, потрібно зробити для підвищення рівня обізнаності жінок репродуктивного віку щодо можливостей запобігання вад невральної трубки та застосування фолієвої кислоти з метою прекоцепційної профілактики (ролики по телебаченню, буклети, статті в пресі, виступи по радіо)?

Зазначені неточності, невдалі вирази і орфографічні помилки («Співвідношення за статтю», «живо народжені діти» тощо) та питання, які виникли в процесі рецензування назагал не зменшують значення роботи.

Загальна оцінка роботи і висновок. Вважаю, що дисертаційна робота Євтушок Богдани Анатоліївни «Клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад невральної трубки (на моделі Рівненської області)» є завершеною науковою працею, у результаті виконання якої охарактеризовано частоти вад невральної трубки у Рівненській області у 2000-2014 рр., описані повторні випадки цієї патології в родині серед сибсів, вивчено рівень інкорпорованого цезію-137 серед вагітних, з'ясовано проінформованість серед жінок репродуктивного віку щодо вживання фолієвої кислоти.

Враховуючи актуальність та обсяг проведених досліджень, наукову новизну одержаних результатів, обґрунтованість висновків, перспективи наукового та практичного застосування, вважаю, що дисертаційна робота Євтушок Б. А. відповідає вимогам постанови КМ України від 24 липня 2013 року №567 "Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.15 –генетика.

Офіційний опонент

Старший науковий співробітник
відділення епідеміології природженої і
спадкової патології ДУ «Інститут
спадкової патології НАМН України»,
д. мед. наук, ст. наук. співробітник

Н.І. Кіцера

Тідише засвідчую
вчений секретар
ДУ, УСП НАМН України

К. М. Н.

29.05.2014



У.Б. Ковалів