

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой медицинской биологии и общей генетики учреждения образования “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет” Владислава Яновича Бекиша на диссертацию Зобиковой Ольги Леонидовны «**Врожденные пороки развития конечного мозга: голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела (клиническая, генетическая характеристика, медико-генетическое консультирование)**», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика (медицинские науки).

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите.** Диссертация соответствует шифру специальности – 03.02.07 генетика, поскольку в ней рассматриваются врожденные пороки развития конечного мозга с применением современных цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Работа носит прикладной характер, ее результаты применяются в клиниках и медико-генетических консультациях, что дает основание считать соответствующей отрасли «медицинские науки».

**Актуальность темы диссертации.** В работе решается одна из значимых и сложных задач современной медицинской генетики и перинатологии – диагностика и профилактика врожденных пороков развития центральной нервной системы (ЦНС): голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела.

Врожденные пороки развития занимают лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Согласно данным ВОЗ, их частота составляет около 3 % среди новорожденных, при этом пороки ЦНС диагностируются у одного из четырех пациентов с врожденной патологией. Среди них голопрозэнцефалия и агенезия мозолистых тел представляют собой тяжелые пороки конечного мозга, которые приводят к выраженным неврологическим нарушениям, обуславливающим неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья ребенка, а также обуславливают рост прерываний беременностей.

Несмотря на достижения современной пренатальной диагностики, выявление наименее тяжелых лобарной формы голопрозэнцефалии и частичной агенезии мозолистых тел остается сложной задачей, что приводит к отсроченной постнатальной диагностике и утрате оптимальных сроков для проведения медико-генетического консультирования и осуществления вторичной профилактики, направленной на предупреждение рождения больных детей. Гетерогенность этиологических факторов (хромосомные

аномалии, моногенные мутации, экзогенные причины) определяет значительную вариабельность клинических проявлений и прогноза, что требует системного подхода к диагностике и консультированию.

Основываясь на вышеизложенном, можно считать, что тема диссертации актуальна как в научном, так и в практическом планах, а ее результаты направлены на решение важной медико-социальной задачи – снижение детской инвалидности и улучшение перинатальных исходов.

**Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту.** Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что в нем, впервые в Республике Беларусь решен комплекс задач, связанных с изучением голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела, а именно, на репрезентативной популяционной выборке, включающей около одного миллиона новорожденных за 10-летний период, установлена популяционная частота голопрозэнцефалии и аномалий мозолистого тела. Определена их структура в общей структуре врожденных пороков ЦНС.

Впервые проведен комплексный анализ этиологической гетерогенности изучаемых пороков с определением вклада наследственных и экзогенных факторов. Показано, что хромосомные и моногенная наследственная этиология голопрозэнцефалии составляет почти половину всех случаев. Показано, что при голопрозэнцефалии преобладает трисомия 13, а при агенезии мозолистого тела – структурные перестройки хромосом.

При использовании секвенирования нового поколения (NGS) определен вклад моногенных причин в формирование несиндромальной голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела. Проведен анализ экзогенных факторов риска формирования изучаемых пороков, эффективности пренатальной ультразвуковой диагностики различных типов пороков. Установлены частоты всех форм голопрозэнцефалии. Определена диагностическая ценность пренатальной магнитно-резонансной томографии при различных типах пороков.

Проанализирован спектр сочетанной патологии, витальный и неврологический прогноз у детей с голопрозэнцефалией и агенезией мозолистого тела в зависимости от типа порока, этиологии и наличия сопутствующих нарушений.

Разработаны и внедрены в клиническую практику научно обоснованные алгоритмы пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела. Новизна этих разработок подтверждена тремя инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Эффективность внедрения доказана снижением числа рождений детей с системными пороками центральной нервной системы.

Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают новизну проведенного исследования, являются логическим следствием полученных результатов и имеют четкое доказательное обоснование.

**Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе, не вызывают сомнений.

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом клинического материала и соответствует требованиям доказательной медицины. Проанализированы 288 пробандов с голопрозэнцефалией (n=86) и агенезией мозолистого тела (n=202). Используются сведения о почти миллионе новорожденных. Группа сравнения состояла из 250 пар «мать–новорожденный».

Использован широкий спектр современных методов: клинико-генеалогический, ультразвуковой, магнитно-резонансная томография, стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно-цитогенетические методы, секвенирование, а также современные методы статистической обработки данных с применением непараметрических критериев.

Обоснованность выводов подтверждается логичной структурой исследования, включающей ретроспективный анализ, проспективное изучение наследственных и экзогенных факторов, оценку эффективности пренатальной диагностики, анализ клинических исходов и разработку алгоритмов медико-генетического консультирования с последующей апробацией.

Разработанные алгоритмы были апробированы при диагностике врожденных пороков развития ЦНС и медико-генетического консультирования, что дало снижение числа рождений детей с системными пороками центральной нервной системы. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации, представленные в диссертации, являются конкретными, выполнимыми и базируются на полученных автором результатах.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования**

*Научная значимость* диссертационного исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о популяционной частоте, этиологической структуре, клинических проявлениях и прогнозе голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела в Республике Беларусь.

Впервые установлен вклад хромосомных и моногенных нарушений, определен спектр наследственных причин, выявлены значимые экзогенные факторы риска. Полученные данные расширяют существующие представления о патогенезе и этиологической гетерогенности изучаемых пороков и могут служить основой для дальнейших медико-генетических научных исследованиях.

*Практическая значимость* работы определяется разработкой и внедрением в клиническую практику научно обоснованных алгоритмов пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при голопроэнцефалии и агенезии мозолистого тела. Разработанные подходы позволяют повысить эффективность пренатальной диагностики голопроэнцефалий и агенезии мозолистого тела, особенно имеющих менее тяжелое течение, определить точную этиологию порока, оценить витальный и неврологический прогноз, а также риск повторения заболевания в семье. Практическая ценность подтверждена тремя инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь и 15 актами внедрения в практическое здравоохранение и образовательный процесс.

*Экономическая значимость* связана с сокращением затрат на диагностику и лечение пациентов с врожденными пороками развития ЦНС. Внедрение разработанных алгоритмов позволило снизить число рожденных детей с системными пороками ЦНС в 6,4 раза, что уменьшает расходы за счет снижения потребности в реанимационных мероприятиях, длительной реабилитации, пожизненном уходе и социальной поддержке инвалидизированных пациентов. Кроме того, дифференцированный подход к применению молекулярно-генетических методов (NGS только при системных и множественных пороках) исключает необоснованное использование дорогостоящих исследований, что обеспечивает рациональное расходование средств здравоохранения.

*Социальная значимость.* Работа решает важнейшую медико-социальную проблему – снижение детской заболеваемости, инвалидности и смертности от врожденных пороков развития ЦНС. Полученные результаты позволяют семьям принимать обоснованные репродуктивные решения, а в случаях пролонгирования беременности – обеспечить оптимальную тактику ведения родов и раннюю реабилитацию ребенка. Снижение числа детей с тяжелой неврологической патологией уменьшает социальную нагрузку на общество, способствует сохранению репродуктивного потенциала семей и улучшению демографической ситуации в стране.

**Опубликованность результатов диссертации в научной печати.**  
Опубликовано 23 научные работы общим объемом 7,6 авторского листа. Среди них 11 статей в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для представления результатов диссертационных исследований, 8 статей в научных журналах и сборниках материалов конференций, 3 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и 1 рационализаторское предложение.

Основные результаты диссертационных исследований были в полной мере доложены и обсуждены на значимых и соответствующих научному направлению республиканских и международных научных конференциях.

**Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.**

Структура диссертации является логичной и включает разделы: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, описание материала и методов исследования, две главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, библиографический список и приложения. Основной текст диссертации изложен на 84 страницах компьютерного текста, содержит 29 таблиц и 20 рисунков, наглядно иллюстрирующих полученные результаты. Библиографический список включает 173 источника литературы, а также 23 публикации соискателя. Приложения занимают 44 страницы и содержат материалы, дополняющие основное содержание работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает основные научные положения, выводы и практические рекомендации. Оформление диссертации и автореферата выполнено в соответствии с установленными требованиями, предъявляемым ВАК Республики Беларусь.

**Вместе с тем, при тщательном ознакомлении с текстом диссертации возникли некоторые замечания, которые в целом не снижают научной и практической ценности выполненной работы.**

1. В обзоре литературы отдельные разделы изложены излишне подробно, что несколько увеличивает объем обзора. Целесообразно было бы сократить описание малоизученных синдромов, непосредственно не связанных с основной темой исследования, убрать подглаву 1.5 о медико-генетическом консультировании, а в названии подглавы 1.1 убрать дублирующее слово «обзор».

2. При описании экзогенных факторов риска, автором выделена гипертермия, хроническая алкогольная зависимость как значимые факторы формирования голопрозэнцефалии, агенезии мозолистого тела. Однако в работе не уточнено, учитывалась ли природа гипертермии (инфекционная,

неинфекционная, вирусная, бактериальная). Женщин с алкогольной и никотиновой зависимостями одинаковое количество в выборке, но только из-за того, что в контроле не было женщин с алкогольной зависимостью (или была одна) она стала значимым фактором.

3. В разделе, посвященном пренатальной диагностике, автор приводит данные о сроках выявления различных типов пороков, но не анализирует причины ложноотрицательных результатов ультразвукового исследования. Включение такого анализа, возможно, позволило бы сформулировать дополнительные рекомендации для врачей ультразвуковой диагностики. Для повышения информативности рисунков, сделанных автором, лучше было бы приводить фото УЗИ, МРТ контроля и патологического случая, с указаниями цифрами, стрелками на выявленные изменения (например с. 92, рис. 4.5-4.6).

4. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические погрешности и повторы, не влияющие на смысловое восприятие, но требующие редакционной правки.

Высказанные замечания ни в коей мере не снижают значимости, выполненной работы Зобиковой Ольги Леонидовны.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.** Тема кандидатской диссертации соответствует шифру специальности 03.02.07 – генетика. Выводы и практические рекомендации диссертации имеют прикладной характер. По уровню профессиональной подготовки, объему и качеству выполненных исследований, личному вкладу в решение поставленных задач, Зобикова Ольга Леонидовна соответствует научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Зобиковой Ольги Леонидовны «Врожденные пороки развития конечного мозга: голопроэнцефалия, агенезия мозолистого тела (клиническая, генетическая характеристика, медико-генетическое консультирование)» является завершенным, самостоятельно выполненным научным исследованием, содержащим решение актуальной задачи медицинской генетики – совершенствование диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития головного мозга и соответствует требованиям пункта 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» ВАК Беларуси, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – генетика (медицинские науки) может быть присуждена Зобиковой Ольге Леонидовне за:

– установление популяционной частоты, структуры и этиологической гетерогенности голопроэнцефалии и агенезии мозолистого тела в Республике Беларусь, имеющее фундаментальное значение для медицинской генетики и эпидемиологии врожденных пороков развития;

– выявление спектра хромосомных (трисомия 13, структурные перестройки) и моногенных нарушений, а также значимых экзогенных факторов риска, что позволило разработать научно обоснованные подходы к профилактике и медико-генетическому консультированию;

– определение клинических особенностей, спектра сочетанной патологии, витального и неврологического прогноза в зависимости от типа порока и его этиологии, что обеспечило возможность проведения дифференцированного медико-генетического консультирования и выбора оптимальной репродуктивной тактики;

– разработку, научное обоснование и внедрение в практическое здравоохранение трех алгоритмов, методов пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития центральной нервной системы, доказавших свою высокую эффективность (снижение рождаемости детей с системными пороками ЦНС в 6,4 раза) и имеющих большое социально-экономическое значение.

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ,**

Доктор медицинских наук (03.02.07 – генетика),  
профессор, заведующий кафедрой медицинской  
биологии и общей генетики учреждения  
образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы Народов медицинский  
университет»

Дата: «7» апреля 2026 года

  
В.Я.Бекиш



Личную подпись  
В.Я.Бекиш  
Специалист по кадрам  
