ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.016.01

НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 ноября 2017 года № 13.

О присуждении Канивцу Илье Вячеславовичу, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация: «Молекулярная диагностика вариаций числа копий участков ДНК (CNVs) у детей с аномалиями фенотипа и/или умственной отсталостью при использовании SNP олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 28.07.2017, протокол № 07 диссертационным советом Д 001.016.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» (115478, город Москва, улица Москворечье, дом 1; сайт, организации: http://www.med-gen.ru/). Создание Диссертационного совета утверждено решением президиума ВАК МОН РФ № 937-608 от 16 мая 2008 года. Совет переутвержден 11 апреля 2012 года приказ №105/нк.

Соискатель – Канивец Илья Вячеславович, 1984 года рождения, в 2009 году окончил лечебный факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

Работает в должности заведующего отделом генетики ООО «Геномед».

Второго декабря 2014 года (приказ №166-АО) прикреплен соискателем для выполнения диссертационного исследования к научно-консультативному отделу Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Диссертация выполнена в научно-консультативном отделе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Научный руководитель – доктор медицинских наук, Коростелев Сергей Анатольевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова", профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств.

Официальные оппоненты:

1. **Акуленко Лариса Вениаминовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. **Демикова Наталия Сергеевна,** доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Отзыв Акуленко Л.В. не содержит замечаний: «По содержанию и оформлению диссертации принципиальных замечаний нет.»

Отзыв Демиковой Н.С. не содержит замечаний: «По содержанию и оформлению диссертации принципиальных замечаний нет.»

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном заключении, подписанным Заваденко Николаем Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Канивца Ильи Вячеславовича на тему «Молекулярная диагностика вариаций числа копий участков ДНК (CNVs) у детей с аномалиями фенотипа и/или умственной отсталостью при использовании SNP олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Коростелева С.А., содержит решение важной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п.9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Канивец Илья Вячеславович заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - Генетика.

Диссертация и отзыв обсуждён на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2/17-18 от «11» сентября 2017г.).

Отзыв утвержден проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором биологических наук, профессором Ребриковым Д.В. (Отзыв прилагается).

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 17 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 10 работ.

Публикации посвящены исследованию связи между различными клиническими фенотипами (множественные врожденные пороки развития,

задержка развития, малые аномалии развития) и наличием вариаций числа копий ДНК (CNVs) у этих пациентов, описанию отдельных нозологических форм. Объем работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях составляет 50 страниц. Авторский вклад составил 2 авторских листа. Автором проведен анализ результатов хромосомного микроматричного анализа 3299 пациентов и разработан алгоритм определения клинической значимости CNVs. Определено количество патогенных CNVs и CNVs с неизвестной клинической значимостью в исследуемой группе. Создана первая в России информационно-аналитическая база данных с информацией о CNVs обследованных пациентов. Автор принимал непосредственное участие в осмотре части больных и медико-генетическом консультировании их семей по результатам хромосомного микроматричного анализа.

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах и тезисов докладов в сборниках научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Золотухина Т.В., Канивец И.В., Коростелев С.А., Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Козлова Ю.О., Демина Н.А., Бессонова Л.А., Галкина В.А., Маркова Ж.Г. Опыт использования комплекса современных методов исследования в конституциональной цитогенетике // Медицинская генетика. 2014. Т. 14. №12. С. 22-28
2. Шилова Н.В., Канивец И.В., Миньженкова М.Е., Козлова Ю.О., Маркова Ж.Г. Структура геномного дисбаланса у пациентов с аномалиями фенотипа и нормальным кариотипом при стандартном цитогенетическом исследовании // Медицинская генетика. 2015. №4. С. 44-45
3. Гнетецкая В.А., Гузеев Г.Г., Канивец И.В., Коростелев С.А., Семенова Н.А. Хромосомный микроматричный анализ как инструмент в практике современного генетического консультирования // Детская больница. 2013. №4. С. 55-59
4. Гинтер Е.К., Канивец И.В. Генетическое консультирование пациентов с микрохромосомными мутациями // Современное медико-генетическое

консультирование под ред. Е.К. Гинтера и С.И. Козловой. – М.: Авторская академия, 2016. С. 214-229

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Отзыв доктора биологических наук, профессора, ВрИО директора, заведующего лабораторией молекулярных основ патогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук Чернова Владислава Моисеевича. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, И.О. ректора Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ковтун Ольги Петровны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Морданова Сергея Викторовича. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзывы содержат подробную информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

Выбор ведущей организации:

В Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ведутся работы, связанные с изучением генетических заболеваний, в том числе и хромосомных аномалий, разрабатываются подходы к подготовке специалистов в области генетики. Основные исследования проводятся как на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического

факультета, так и в других структурных подразделениях университета. Сотрудники университета публикуют свои работы в ведущих российских и зарубежных научных журналах.

Выбор оппонентов:

Акуленко Лариса Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук по специальностям 14.01.12 – «Онкология» и 03.02.07 – «Генетика». Акуленко Л.В. является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики, автор научных статей, посвященных исследованию генетической патологии в клинической практике, член диссертационного совета Д 208.041.06 по специальностям 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» и 14.01.23 – «Урология».

Демикова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук по специальности 14.00.09 – «Педиатрия». Привлечение данного специалиста к оппонированию настоящей работы связано с тематикой диссертационного исследования и полученными результатами. Демикова Н.С. является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики и дизморфологии, автор научных статей, посвященных особенностям диагностики наследственных заболеваний, исследованию генетической патологии в клинической практике, что предполагает возможность разностороннего анализа полученных результатов и выводов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм определения клинической значимости вариаций числа копий ДНК. Применение данного алгоритма в группе больных с множественными врожденными пороками развития позволил выявить патогенные хромосомные аномалии, не аннотированные как синдром в базе данных OMIM, у 53,5% больных;

предложена гипотеза о наличии гомозиготных мутаций в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, находящихся в области участков отсутствия гетерозиготности. Чем выше сходство клинической картины больного с другими пациентами, описанными в базах данных и литературе, тем выше вероятность наличия таких мутаций;

доказана эффективность применения SNP-олигонуклеотидного хромосомного микроматричного анализа высокой плотности у детей с аномалиями фенотипа и/или умственной отсталостью по сравнению со стандартным анализом кариотипа. Показано, что 69,7% клинически значимых CNVs имели размер менее теоретической разрешающей способности стандартного анализа кариотипа. Наиболее эффективно применение ХМА в группе больных с МВПР, где патогенные CNVs диагностированы у 30,7% больных, по сравнению с группой больных, имевших задержку развития и малые аномалии развития, где патогенные CNVs выявлены у 15,1%;

введены изменения и усовершенствованы рекомендации по медико-генетическому консультированию семей при выявлении как патогенных CNVs, так и CNVs с неизвестной клинической значимостью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана взаимосвязь между вариациями числа копий ДНК и клиническим фенотипом пациентов. Вариации числа копий, аннотированные в базе данных OMIM сопровождались наличием у пациентов характерных врожденных пороков развития и малых аномалий развития (на основании информации, представленной в медицинской документации). Информация о CNVs, не аннотированных в OMIM, получена при использовании рекомендаций по определению клинической значимости CNVs, при этом, соответствие клинических признаков обследуемого описанным в базах данных и статьях в рецензируемых изданиях, рассматривалось как фактор, повышающий патогенность обнаруженной CNV.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован метод SNP олигонуклеотидного микроматричного анализа высокой плотности и алгоритм оценки клинической значимости CNVs;

изложены факторы, характеризующие CNVs, такие как размер, локализация, генный контент, связь генов в области CNV с феноменом гаплонедостаточности;

раскрыта проблема низкой эффективности стандартного анализа кариотипа при выявлении несбалансированных хромосомных аномалий. В результате исследования выявлено 69,7% CNVs, размер которых менее теоретической разрешающей способности стандартного анализа кариотипа;

изучены связи между определенной локализацией CNVs и риском повторного рождения ребенка с хромосомными аномалиями в браке тех же родителей. При выявлении у пробанда терминальной делеции и терминальной дупликации негомологичных хромосом у одного из родителей выявлялась сбалансированная транслокация между этими хромосомами;

проведена модернизация рекомендаций по медико-генетическому консультированию семей с хромосомными микроаномалиями.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена новая медицинская технология «Использование хромосомного микроматричного анализа для повышения эффективности медико-генетического консультирования» в практической деятельности научно-консультативного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр». Хромосомный микроматричный анализ рекомендован в качестве теста первой линии для пациентов с МВПР, задержкой развития и малыми аномалиями развития, у которых по результатам консультации врача-генетика не обнаружено специфического сочетания клинических признаков, характерных для узнаваемых генетических синдромов;

определена необходимость проведения генетического обследования родителей при выявлении у пробанда вариаций числа копий с неизвестной

клинической значимостью. Претестовое и послетестовое медико-генетическое консультирование должно проводиться во всех случаях при направлении на хромосомный миккроматричный анализ и при получении его результатов;

создана модель эффективного применения SNP олигонуклеотидных матриц высокой плотности для диагностики причин МВПР, задержки развития и малых аномалий развития;

представлены рекомендации по интерпретации результатов ХМА и определению клинической значимости вариаций числа копий. Поскольку для итогового определения клинической значимости CNVs имеет значение информация о подобных вариантах, содержащаяся как в лабораторных, так и в клинических базах данных, специалист, занимающийся интерпретацией, должен быть знаком с последовательностью использования этих ресурсов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальных работ – результаты получены в ходе собственного исследования с применением комплекса современных методов (клинических, молекулярно-генетических, генетико-статистических) на репрезентативной выборке (3299 пациентов). Инструментальная работа выполнена на сертифицированном лабораторном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования;

теория работы построена на известных, проверяемых данных, которые согласуются с ранее опубликованными материалами по оценке частоты некоторых вариаций числа копий ДНК в отдельных популяциях, молекулярно-генетическим исследованиям, гено-фенотипическим характеристикам;

идея базируется на необходимости определения диагностического метода первой линии для пациентов с множественными врожденными пороками развития, задержкой развития и малыми аномалиями развития, не являющимися признаками одного из узнаваемых хромосомных или моногенных синдромов, обладающего большей эффективностью, чем рутинно используемые лабораторные методы уточнения диагноза в медико-генетическом консультировании;

использованы современные литературные данные, позволившие провести сравнительный анализ полученных результатов и определить особенности в частоте

патогенных вариаций числа копий в группе больных с МВПР и в группе с малыми аномалиями развития и задержкой развития;

установлена сопоставимость результатов настоящего исследования с данными, полученными в других, более ранних работах зарубежных и отечественных научных коллективах;

использованы современные методики сбора медико-биологических данных, клинико-генеалогического анализа, методы молекулярно-генетического исследования и методы статистической обработки.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в разработке идеи, организации и проведении всех этапов исследования: определении цели и задач, выборе методов и материала исследования, проведении биоинформатического анализа данных молекулярно-цитогенетического исследования, статистической обработке материала, анализе и интерпретации полученных данных.

Автором был проведен анализ данных о 3299 пациентах. Для 507 пробандов был проведен детальный анализ клинической картины и фенотипа и проведено сопоставление с данными хромосомного микроматричного анализа. Автором изучена и проработана зарубежная и отечественная литература по теме диссертации, проведен анализ полученных данных, сформулированы результаты и выводы. Автор опубликовал результаты исследования в рецензируемых журналах, а также представил их на российских и зарубежных научных конференциях.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, соответствующей поставленным задачам методологической платформы, четкой связи выводов поставленным задачам, соответствием задач и выводов единой концепции исследования.

Диссертация соответствует требованиям п.9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 13 ноября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Канивцу И.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук (8 биологических и 9 докторов медицинских наук по специальности 03.02.07 – «генетика»), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 17, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель Председателя
диссертационного совета Д 001.016.01
д.м.н, член-корр. РАН Куцев Сергей Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.016.01,
д.м.н, профессор Зинченко Рена Абульфазовна

МП.
13.11.2017 г.