ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Брыксиной Евгении Юрьевны на диссертационную работу Бондарь Валерии Александровны на тему «Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленную к защите в диссертационный совет Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. Педиатрия.

Актуальность научного исследования

Благодаря развитию перинатальной помощи выживаемость детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении заметно увеличилась. Сегодня бронхолегочная дисплазия (БЛД) чаще возникает у глубоко недоношенных детей и характеризуется совершенно иной патофизиологией. Новая форма данной патологии является результатом незавершенного альвеологенеза и ангиогенеза сосудов малого круга кровообращения. С точки зрения молекулярной генетики, бронхолегочная дисплазия относится к заболеваниям, в патогенезе которых определяется сложное взаимодействие, как генетических факторов, так и факторов внешней среды. В настоящее время результаты отечественных и зарубежных исследований не позволяют однозначно выделить ведущую роль какого-либо из исследованных генов в развитии патологии.

Изучение клинико-генетической предикции развития новой формы бронхолегочной дисплазии, и создание современного клинического портрета пациента с данной формой заболевания может помочь усовершенствовать

подходы к профилактике патологии у недоношенных новорожденных, а также снизить риск развития тяжелых форм заболевания.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Бондарь В.А. на тему «Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», несомненно, является актуальной и имеет большую практическую значимость.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационной работы впервые в Российской Федерации были выявлены молекулярно-генетические факторы, предрасполагающий и предотвращающий развитие новой формы БЛД, с использованием технологии полноэкзомного секвенирования.

Впервые сопоставлены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические предикторы развития новой формы БЛД у недоношенных детей. На основании полученных данных разработана шкала прогнозирования развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с целью её внедрения в педиатрическую практику.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций, разработанных диссертантом в ходе исследования, подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, логичным дизайном исследования. В исследование включены 170 детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в анамнезе, из них 100 детей с новой формой БЛД, в группу сравнения вошли 70 пациентов, не сформировавших БЛД.

Всем детям с новой формой БЛД было проведено массовое параллельное секвенирование полного экзома с последующим

биоинформатическим анализом. С целью определения различий в частотах аллелей в группе пациентов с новой формой БЛД по сравнению с группой пациентов, не сформировавших данное заболевание, далее была проведена полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в двух группах.

После проведения молекулярно-генетического исследования сопоставлены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические предикторы развития новой формы БЛД и разработана шкала прогнозирования развития заболевания у недоношенных детей.

Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы

Клинико-анамнестические и генетические предикторы развития новой формы БЛД, определенные в исследовании, имеют большое значение для применения в клинической практике. Разработанная шкала прогнозирования развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, включающая выявленные предикторы, может быть использована в раннем неонатальном периоде в целях профилактики и снижения риска развития этого заболевания.

Молекулярно-генетические предикторы формирования БЛД, которые были выявлены посредством проведения полноэкзомного секвенирования, могут быть использованы в раннем выявлении пациентов с респираторным дистресс-синдромом, угрожаемых по развитию новой формы БЛД.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени

По материалам диссертации автором опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Диссертационная работа Бондарь Валерии Александровны выполнена в соответствии с общепринятым планом. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, 2-х глав с описанием результатов собственного исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 14 рисунков, 6 таблиц. Библиографический список включает 207 источников, преимущественно зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы и описана научная новизна полученных результатов.

В обзоре литературы представлены данные, посвященные анамнестическим, клиническим и молекулярно-генетическим характеристикам новой формы бронхолегочной дисплазии. В подразделах приведены патогенетические механизмы развития БЛД и факторы, влияющие на формирование заболевания.

В главе, посвященной материалам и методам, подробно расписаны критерии включения детей в исследование, приведено описание использованных методик молекулярно-генетического исследования.

В главе 3 представлена динамика соотношения вариантов развития БЛД у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в анамнезе и их клинико-анамнестическая характеристика.

Глава 4 посвящена результатам сравнительной оценки относительных частот генетических вариантов, выявленных в результате полноэкзомного секвенирования у детей, сформировавших и не сформировавших заболевание.

Обсуждение результатов представлено в главе 5, где проведен анализ и сравнение полученных данных с результатами зарубежных ученых.

Результаты, полученные в ходе исследования, послужили основой для формулирования выводов и практических рекомендаций, которые в полной мере соответствуют поставленным целям и задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, результаты собственных исследований и методология их анализа нашли свое отражение в автореферате, который дает полное представление о работе и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний теоретического и практического характера по диссертации и автореферату нет. При рецензировании диссертации возник вопрос, на который хотелось бы услышать пояснение автора:

1. Могут ли молекулярно-генетические предикторы играть значимую роль в развитии классической формы БЛД?

2. Будут ли особенности результатов полноэкзомного секвенирования критерием дифференцированного подхода в оценке вероятности развития классической или новой формы БЛД?

Заключение

Диссертационная работа Бондарь Валерии Александровны на тему «Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук Давыдовой Ирины Владимировны, при научном консультировании доктора биологических наук Савостьянова Кирилла Викторовича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. Педиатрия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи в области педиатрии, а именно выявление детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, угрожаемых по развитию новой формы БЛД. Диссертационное исследование Бондарь В.А. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (ред. от 11.09.2021г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Валерия Александровна Бондарь заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. Педиатрия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.08 Педиатрия)

Брыксина Евгения Юрьевна

«29» июля 2022г.

Подпись Е. Ю. Брыксиной заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент Сапронова Н. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д.29; +7(863)2504200; okt@rostgmu.ru, оф.сайт http://www.rostgmu.ru