



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ФГБОУ ВО ПГМУ

им. академика Е.А. Вагнера

Минздрава России

профессор

И.П. Корюкина

«16» 01 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на диссертационную работу Пожарищенской Валерии Константиновны «Клинико-генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы

В поле зрения неонатологов, педиатров и пульмонологов остается достаточно большое количество недоношенных детей, формирующих БЛД в исходе РДС, несмотря на адекватную респираторную поддержку в неонатальном периоде. Многофакторность этиопатогенеза БЛД предопределяет широкий круг поиска генетически детерминированных механизмов, лежащих в основе повреждения легочной ткани при данном заболевании.

Наряду с такими общеизвестными факторами риска формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), как низкая масса тела при рождении, недоношенность, респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде, длительная кислородозависимость, существенную роль в развитии данного заболевания у детей играют эпигенетические факторы. В определенных условиях может быть реализована генетическая детерминация формирования БЛД, в частности следующих полиморфизмов генов: протеолитических ферментов, цитокинового каскада, сурфактантов, антиоксидантов и др. В современной литературе встречаются данные о существовании определенной генетической предрасположенности детей к тяжелому течению РДС с

последующим формированием бронхолегочной дисплазии.

Диссертация В.К. Пожарищенской направлена на выявление генетических предикторов формирования БЛД и их сопоставление с клинико-анамнестическими факторами риска, что является особенно актуальным, в связи с тем, что тяжесть течения заболевания и социально-экономическая значимость последствий формирования БЛД у недоношенных детей остается одной из важнейших проблем здравоохранения.

Научная новизна работы

Новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. В.К. Пожарищенской впервые представлены данные о клинико-генетических факторах риска формирования БЛД у недоношенных детей. В результате проведенного исследования, соискателем разработан алгоритм клинико-генетической диагностики БЛД у недоношенных детей с возможностью внедрения его в практику педиатров, неонатологов, пульмонологов, позволяющий персонализировано подойти к диагностике и лечению таких пациентов в раннем неонатальном периоде.

разработан алгоритм клинико-генетической диагностики недоношенных детей с возможностью внедрения его в практику педиатров, неонатологов, пульмонологов, позволяющий персонализировано подойти к диагностике и лечению таких пациентов в раннем неонатальном периоде.

Автором подтверждено, что риск формирования БЛД имеют дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, с низкими баллами оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни и длительной кислородозависимостью.

В диссертационном исследовании соискателем впервые были проанализированы 30 однонуклеотидных варианта генов-кандидатов, кодирующих белки сурфактанта, факторы роста фибробластов, металлопротеиназы, а также генов, кодирующих белки, влияющие на формирование воспалительного ответа у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидных вариантов генов, ответственных за процессы протеолиза легочной ткани и воспалительного ответа, выявил ассоциацию с формированием бронхолегочной

дисплазии у детей, обладающих аллелем *C*, генотипами *CC* и *TC* варианта rs652438 гена *MMP-12* и аллелем *C*, генотипами *CC* и *TC* варианта rs694739 гена *LOC102723878*.

Весьма ценными являются результаты исследования, в которых выявлено, что среди недоношенных детей с генотипами *TC* и *CC* варианта rs694739 гена *LOC102723878*, сформировавших бронхолегочную дисплазию, преобладают пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания с оценкой по шкале мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной клетки более 5 баллов.

Значимость для развития отрасли полученных автором результатов

Выявление клинико-генетических предикторов формирования БЛД у недоношенных детей, описанных в работе В.К. Пожарищенской, является необходимым этапом диагностики заболевания у детей с РДС в неонатальном периоде, в связи с необходимостью проведения индивидуальной комплексной медикаментозной профилактики до 28 дня жизни таким детям.

Алгоритм клинико-генетической диагностики недоношенных детей, разработанный автором диссертационного исследования, рекомендован для использования в лечебных учреждениях, занимающихся выхаживанием недоношенных детей (перинатальные центры, отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения 2 этапа выхаживания недоношенных детей).

Достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту

Пожарищенская В.К. последовательно изложила материал диссертационной работы. Современные методы исследования позволили соискателю реализовать поставленные задачи. Отмечается обоснованность выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов определяется современным научно-методическим уровнем и достаточным объемом материалов исследования.

Использованный в работе комплекс инструментальных методов исследования (выделение ДНК методом экстракции фенол-хлороформом, ПЦР в режиме реального времени, МСКТ ОГК) отражает современные мировые тенденции в области диагностики БЛД у недоношенных детей.

По теме диссертации соискателем опубликовано 7 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в Scopus. Основные положения диссертационного исследования были доложены соискателем на отечественных научно-практических конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В ходе ознакомления с результатами диссертационной работы возникли следующие пожелания и вопросы:

При проведении дальнейших исследований в этом направлении было бы целесообразно установить вес генетической составляющей среди изученных предикторных факторов формирования бронхолегочной дисплазии.

Вопросы:

1. Как Вы можете объяснить высокий процент традиционных методов искусственной вентиляции у обследованных?
2. Почему Вами в исследовании использованы разные базовые генетические модели?
3. Какие индивидуальные подходы ведения детей, относящихся к группе высокого риска формирования БЛД, Вы предлагаете?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации построены на основании доказательных исследований и могут быть широко использованы в практической работе в лечебных учреждениях, занимающихся выхаживанием недоношенных детей. Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде клинических рекомендаций для неонатологов, пульмонологов, педиатров.

Заключение

Диссертационная работа Пожарищенской Валерии Константиновны «Клинико-генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук Давыдовой Ирины Владимировны и при консультировании кандидата биологических наук Савостьянова Кирилла Викторовича, является

законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи - выявлены генетические факторы предрасположенности к формированию бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям п.9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, В.К. Пожарищенская, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Пожарищенской Валерии Константиновны «Клинико-генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей» обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 14.01.2020 г. протокол № 1.

Отзыв составил:

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, зав. кафедрой факультетской
и госпитальной педиатрии

Фурман Евгений Григорьевич

Адрес

Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская д.26
Телефон: 8 (342) 217-19-38, E-mail: furman.eg@psma.ru

Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН, Е.Г. Фурмана заверяю

«16» января 2020 г

