

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Малышевой Ольги Михайловной
«Молекулярно-генетические факторы риска синдрома дыхательного
расстройства, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии у недоношенных
новорожденных», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика

Синдром дыхательного расстройства, бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных остаются одними из ведущих причин неонатальной заболеваемости, инвалидизации и неблагоприятных отдаленных исходов у недоношенных детей. Несмотря на значительный прогресс в перинатальной и неонатальной медицине, прогнозирование течения и исходов данных патологических состояний по-прежнему затруднено. Синдром дыхательного расстройства у недоношенных новорожденных представляет собой мультифакторное состояние, в основе которого лежит дефицит сурфактанта в сочетании с дисбалансом кислородного и энергетического гомеостаза. В патогенезе бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных существенную роль играют окислительный стресс, воспалительные реакции и нарушения ангиогенеза. В этой связи поиск молекулярно-генетических факторов риска синдрома дыхательного расстройства и его осложнений является актуальной и социально значимой научно-практической задачей.

Тема диссертационной работы Малышевой О.М. является актуальной, поскольку посвящена изучению роли генетических и средовых факторов в развитии синдрома дыхательного расстройства, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных у недоношенных новорожденных, выявлению молекулярно-генетических детерминант, ассоциированных с развитием и тяжестью течения указанных состояний, а также разработке критериев прогнозирования исходов у данной категории пациентов.

Методический подход исследования является обоснованным и адекватным поставленным задачам. Автором использован комплекс молекулярно-генетических методов для анализа однонуклеотидных замен и микросателлитных повторов. Особого внимания заслуживает выполнение и анализ данных полноэкзомного секвенирования – высокотехнологичного и ресурсоемкого метода, что позволило провести анализ всех смысловых нуклеотидов генов, включенных в панель исследования и выявить редкие генетические варианты, не определяемые другими методами исследования. Корректное формирование групп исследования и сравнения, а также достаточный объем выборки обеспечили выявление статистически значимых ассоциаций и высокую доказательную ценность результатов, что позволяет рассматривать обнаруженные факторы как достоверные, а не случайные находки.

Научная новизна диссертационного исследования Малышевой О.М. является неоспоримой и обусловлена тем, что впервые для белорусской популяции проведена комплексная оценка частоты распределения полиморфных вариантов в развитии синдрома дыхательного расстройства, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных у недоношенных новорожденных. Установлена прогностическая значимость конкретных аллелей и сочетаний генотипов генов *SFTPB*, *SFTPC*, *MMP2*, *MMP9* и *TGFB1*, а также пола ребенка, для оценки риска развития и тяжести течения синдрома дыхательного расстройства. Доказано влияние генетической изменчивости белков сурфактанта SP-B и SP-C на развитие бронхолегочной дисплазии и показана ассоциация носительства генотипа 413CC гена *SFTPC* и комбинаций генотипов *SFTPC/SFTPB* с высоким риском формирования данного состояния. Установлен вклад как распространенных, так и редких вариантов генов ангиогенеза, тканевого ремоделирования и воспаления в формирование бронхолегочной дисплазии и/или ретинопатии недоношенных новорожденных.

Особый интерес представляет выявление ранее неопisanного нонсенс-варианта гена *TIRAP* у пациента с ретинопатией недоношенных, что расширяет представления о

возможном вкладе гетерозиготного носительства вариантов гена врожденного иммунитета, ранее описанного у пациентов с первичным иммунодефицитом с аутосомно-рецессивным типом наследования, в формирование иммунной дисрегуляции, потенциально значимой для патогенеза ретинопатии недоношенных.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования выявленных закономерностей для многофакторной стратификации риска развития и прогнозирования течения синдрома дыхательного расстройства и его осложнений у недоношенных новорожденных. Практическая применимость результатов подтверждена актами внедрения результатов исследования в клинической и образовательной практике, а также отражена в учебно-методическом пособии, рекомендованном для использования в системе здравоохранения.

Автореферат диссертации написан грамотным литературным языком, логично структурирован; основные результаты исследования изложены последовательно и иллюстрированы восемью рисунками, выводы аргументированы и соответствуют представленным данным. В качестве замечания следует отметить, что при значительном объеме диссертационного исследования (179 страниц) опубликованность результатов составляет 3,6 авторских листа, а материалы диссертации представлены на пяти научных конференциях, что может косвенно указывать на недостаточную степень распространения полученных результатов в профессиональном сообществе. Вместе с тем данное замечание не умаляет научной и практической ценности работы, а лишь подчеркивает о высоком потенциале полученных данных и целесообразность их более широкого освещения.

Таким образом, диссертационная работа Малышевой О.М. является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решены актуальные задачи, имеющие существенное значение для неонатологии и клинической генетики. По своей актуальности, научной новизне, методологическому уровню, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований научного отдела Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, к.б.н., доцент

Гурьянова И.Е.

