

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Малышевой Ольги Михайловны на тему «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

Исследования, посвященные поиску молекулярно-генетических маркеров, лежащих в основе формирования заболеваний многофакторной природы, широко распространены и направлены на решение разных фундаментальных и прикладных задач. Благодаря таким исследованиям, во-первых, расширяются представления о потенциальной функциональной значимости изучаемых маркеров и сфере компетенции генов (регионов) их локализации. Во-вторых, уже по итогам ассоциативных исследований могут быть сформированы панели диагностических маркеров, позволяющие выявлять группы индивидов с повышенным риском развития заболеваний и/или с их неблагоприятным течением и соответственно своевременно проводить профилактические мероприятия. В-третьих, при условии доказанности патогенетической значимости изученных вариантов (генов их локализации), они могут выступать в качестве мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. В связи с вышесказанным, тема диссертационной работы Малышевой О. М., посвященная поиску молекулярно-генетических факторов риска синдрома дыхательного расстройства (СДР) и некоторых его осложнений, несомненно является актуальной, а полученные в ходе ее выполнения результаты имеют как теоретическую, так и практическую значимость.

Диссертационное исследование Малышевой О. М. базируется на большом фактическом материале (объектом исследования явилась ДНК из образцов крови 567 новорожденных, в том числе – 325 образцов крови недоношенных новорожденных с СДР со сроком гестации 28-36 недель и 242 образца крови новорожденных без патологий в раннем неонатальном периоде). Большая выборка недоношенных новорожденных с СДР и их детальное клиническое описание позволили провести поиск не только молекулярно-генетических маркеров, детерминирующих риск развития данной патологии, но и лежащих в основе развития разной клинической картины (тяжести течения СДР, развития осложнений, таких как «ретинопатия новорожденных» и «бронхолегочная дисплазия»). Исследование молекулярно-генетических факторов риска изучаемых патологических состояний проведено с использованием двух подходов, а именно: (1) на основании анализа изменчивости 18 полиморфных вариантов, локализованных в генах, контролирующих компоненты системы ангиогенеза (*VEGFA*, *KDR*), тканевого ремоделирования (*MMP2*, *MMP9*, *TGFB1*, *TGFBRI*), синтеза сурфактанта (*SFTPB*, *SFTPC*); (2) полноэкзомное секвенирование и последующий поиск редких вариантов в 88 генах, ассоциированных с исследуемыми патологиями неонатального периода недоношенных детей (данная панель генов сформирована по данным научных публикаций).

В результате выполнения диссертационного исследования Малышевой О. М. получены новые данные об изменчивости широкого спектра молекулярно-генетических маркеров у новорожденных, различающихся по состоянию здоровья; установлены отдельные маркеры и их сочетания, обладающие прогностической значимостью для оценки вероятности развития СДР и его клинической картины; выявлены молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с бронхолегочной дисплазией у новорожденных (варианты генов, кодирующих белки сурфактантов SP-B и SP-C) и ретинопатией недоношенных (варианты генов компонентов ангиогенеза, тканевого ремоделирования, воспаления); на основании анализа данных полноэкзомного секвенирования среди 88 генов, ассоциированных с исследуемыми патологиями неонатального периода

недоношенных детей, в 6 генах (*FZD4*, *TLR6*, *TIRAP*, *AGTR1*, *EPAS1*, *SOD1*) выявлены редкие генетические варианты, встречающиеся у недоношенных новорожденных с осложнениями СДР, а также новый вариант в гене *TIRAP* (p.Gln101Ter) у недоношенного новорожденного с ретинопатией, который можно рассматривать как потенциально патогенетически значимый для данной патологии. Интересными, на мой взгляд, являются результаты, касающиеся гендерных различий в ассоциациях изученных маркеров с СДР и тяжестью течения данной патологии.

После знакомства с авторефератом возникло несколько вопросов:

1. Учитывался ли национальный состав родителей новорожденных при формировании выборок?
2. СДР у недоношенных новорожденных является многофакторной патологией и к числу факторов риска относятся заболевания матери в период беременности. В связи с этим хотелось бы уточнить: проводился ли анализ ассоциаций с учетом наличия/отсутствия заболеваний матери в период беременности и если да, то оказывал ли данный факт модифицирующий эффект на характер ассоциаций?
3. Можно ли на настоящий момент высказать предположения о причинах выявленных гендерных различий в характере ассоциаций?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не снижают ценности выполненного научного исследования.

В целом, исследование Малышевой О. М. выполнено на большом фактическом материале с привлечением классических молекулярно-генетических подходов, используемых при проведении ассоциативных исследований, и адекватных для достижения сформулированной цели и решения поставленных перед диссертационным исследованием задач. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты обобщены в выводах (в Основных научных результатах диссертации), которые соответствуют задачам исследования и отражены в научных публикациях и методических пособиях.

Несомненна научно-практическая значимость диссертационной работы Малышевой О. М., так как полученные результаты могут представлять интерес для разработки комплексных прогностических панелей риска развития и характера течения СДР у недоношенных детей. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в образовательных программах при подготовке биологов и медицинских работников различных специальностей в ВУЗах и на этапе послевузовского образования. Особо следует отметить такие итоги диссертационного исследования Малышевой О. М., как создание коллекции образцов ДНК обследованных индивидов и ее передачу в «Республиканский банк ДНК человека, животных, растений и микроорганизмов», а также создание трех Баз данных, что обеспечивает дополнительные возможности для дальнейшего углубленного исследования как изученных, так и других патологий и молекулярно-генетических маркеров.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования Малышевой О. М. результаты активно выносились на обсуждение научной общественностью в виде публикаций и докладов. Всего по теме диссертации опубликованы 14 печатных работ (включая 5 статей в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований, согласно п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь). Результаты диссертационного исследования также отражены в инструкции по применению «Метод медицинской профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных...» и в одном учебно-методическом пособии. Результаты исследования докладывались Малышевой О. М. на 5 научных и научно-практических форумах различных уровней в разных регионах (Республика Беларусь, Россия, Узбекистан).

Автореферат диссертации Малышевой О. М. содержит все необходимые разделы, в которых кратко изложены основные полученные соискателем результаты диссертационного исследования, проиллюстрированные наглядными материалами (таблицами и рисунками).

Таким образом, диссертационное исследование Малышевой Ольги Михайловны на тему «Молекулярно-генетические факторы риска синдрома дыхательного расстройства, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии у недоношенных новорожденных» является актуальным самостоятельным законченным научным трудом, в котором автором решена научная задача, имеющая важное значение для молекулярной генетики, а именно установлена значимость исследованных молекулярно-генетических маркеров в формировании патологического фенотипа (синдрома дыхательного расстройства), его эндотипов (осложнений в виде бронхолегочной дисплазии и ретинопатии у недоношенных детей) и тем самым уточнена их сфера компетенции. Диссертационное исследование полностью отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика.

Даю свое согласие на публикацию предоставленных в настоящем отзыве моих персональных данных на сайте Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, а также их хранение и использование в целях, связанных с процедурой предстоящей защиты и последующей отчетности о деятельности диссертационного совета Д 01.31.01 при Государственном научном учреждении «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

Ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики  
Научно-исследовательского института медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
доктор биологических наук (1.5.7. Генетика),  
профессор



Кучер Аксана Николаевна

05 февраля 2026 г.

Подпись доктора биологических наук, профессора А.Н. Кучер удостоверяю

Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»  
кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

Сведения об организации:  
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 16  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»  
Сайт организации: <http://www.tnimc.ru/>  
e-mail: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru)  
e-mail: [aksana.kucher@medgenetics.ru](mailto:aksana.kucher@medgenetics.ru)  
телефон: +7 (3822) 51-33-06