

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ФГБУ «Ивановский  
научно-исследовательский институт  
материнства и детства имени В.Н.  
Городкова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

 А.И. Малышкина

«05» \_\_\_\_\_ 2024г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертации Пановой Марины Сергеевны на тему: «Роль цитокинов и антител к белку NR2 в диагностике постгипоксических состояний на первом году жизни у доношенных детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия**

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационная работа Пановой Марины Сергеевны, посвященная актуальной проблеме неонатологии и педиатрии – гипоксическим поражениям головного мозга у доношенных детей, имеет важное междисциплинарное и практическое значение. Несмотря на серьёзный прогресс в диагностике и лечении детей с перинатальными поражениями ЦНС, проблемы оказания медицинской помощи данной категории остаются нерешенными и требуют дальнейшего совершенствования. В связи с этим ранняя диагностика данных состояний и проведенная своевременная терапия позволит существенно уменьшить частоту и тяжесть неврологических последствий у детей, перенесших асфиксию при рождении. При этом ранняя

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
Диссертационные советы  
Вх. № 227 от 13.08.2024 г.  
Приложение на \_\_\_\_\_ листах

диагностика не должна ограничиваться только клиническим обследованием пациента и специализированными общеизвестными методами нейровизуализации. Поиск новых нейроспецифических лабораторных маркеров, отражающих степень повреждения клеток головного мозга, является одним из важных направлений в современной педиатрии и неврологии.

Анализ диссертации показал, что тема выполненной работы крайне актуальна, непосредственно связана с педиатрией, а также практической деятельностью в этой области медицины. Диссертационная работа является особенно важной в связи с необходимостью оказания помощи доношенным детям, рожденным в асфиксии.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России в рамках темы «Болезни детского возраста: эпидемиология, факторы риска, механизмы формирования, клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика», номер государственной регистрации темы АААА-А16-116070710121-5.

Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета в ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №85 от 24 мая 2017 г.).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Пановой М.С. представляет собой комплексное, этапное научное исследование, в котором автор четко и аргументированно сформулировал цель и задачи. Объем клинических и лабораторных исследований достаточен для решения поставленных диссертантом задач. Используемый автором методологический подход, адекватно и грамотно подобранные современные информативные методы исследования позволили раскрыть новизну, теоретическую и практическую значимость изучаемой

проблемы. Современные статистические методы и глубокий научный анализ доказали обоснованность и достоверность основных научных положений диссертации, выводов исследования. Научные положения и сформулированные выводы логичны и обоснованы.

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

Диссертационная работа Пановой М.С. содержит существенную научную новизну, наиболее значимыми предложениями являются следующие:

- уточнены факторы риска развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей: сочетание угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, преэклампсии и дистресса плода с повышенными уровнями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и НСЕ в пуповинной крови;

- определены значения цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и НСЕ в пуповинной крови у доношенных детей в зависимости от наличия асфиксии при рождении.

- впервые описаны особенности генетического полиморфизма цитокинов в пуповинной крови у детей в зависимости от особенностей гипоксического анамнеза: носительство гомозиготного генотипа ТТ ИЛ-1 $\beta$  в точке С-511Т и гетерозиготного генотипа СТ ИЛ-4 в точке С589Т увеличивает вероятность поражения ЦНС у доношенных детей, перенесших внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении;

- впервые предложен математический подход для диагностики поражения головного мозга у доношенных детей раннего возраста на основании данных суммы баллов по шкале Журба, уровня TGFB-1 в крови (пг/мл) и уровня AntiGRIN2A в крови (нг/мл).

**Значимость для науки и практической деятельности полученных  
соискателем результатов**

Работа Пановой М.С. имеет высокую научную и практическую значимость.

Автором уточнены и дополнены механизмы формирования неврологической патологии у детей на первом году жизни. Установлено значение определения цитокинового профиля и нейронспецифической енолазы в пуповинной крови для поражения ЦНС у доношенных новорожденных. Доказана взаимосвязь структурных изменений головного мозга (по данным НСГ и КТ) у доношенных детей к году жизни и уровнем TGF -  $\beta$ 1 и AntiGRIN2A в сыворотке крови. На основании изучения генетического полиморфизма цитокинов установлен факт предрасположенности доношенных детей к гипоксии и ее последствиям.

Автором на основании проведенного диссертационного исследования с помощью базы данных нейросети и математической модели разработаны новые методы диагностики гипоксических поражений головного мозга в периоде новорожденности и на первом году жизни. Показана возможность использования нейросети с включенными параметрами значимых факторов риска течения беременности, цитокинового профиля и нейронспецифической енолазы в пуповинной крови для диагностики поражения ЦНС у доношенных детей в раннем неонатальном периоде. Разработана автоматическая программа диагностики последствий постгипоксических поражений ЦНС к году жизни с учетом концентрации маркеров TGF -  $\beta$ 1, AntiGRIN2A в сыворотке крови и суммарной оценки нервно-психического развития (по шкале Журба Т.Л.)

Результаты научных исследований диссертанта позволяют персонафицировано подходить к ведению новорожденных и детей раннего возраста с гипоксическим поражением головного мозга.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 131 странице машинописного текста и содержит 32 таблицы и 9 рисунков.

Список литературы содержит 201 литературный источник (97 отечественных и 104 зарубежных).

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлены на российских и международных конференциях и конгрессах. В автореферате и опубликованных научных трудах в полной мере представлено содержание диссертации.

Структура работы соответствует требованиям ВАК и содержит введение, обзор литературы, главу собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и используемой литературы.

Во введении обосновывается актуальность проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности и апробация работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен описанию накопленного отечественного и зарубежного опыта в отношении патогенеза, клиники и диагностики гипоксических поражений головного мозга у детей.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, материалов и методов исследования. В исследование на первом этапе включено 105 доношенных детей в раннем неонатальном периоде и 45 детей на первом году жизни: 1 группа – дети с хронической внутриутробной гипоксией и умеренной асфиксией при рождении; 2 группа – дети с хронической внутриутробной гипоксией без асфиксии при рождении; 3 контрольная группа – дети без хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении. Приведены и описаны характеристики выполненных исследований и примененных методик. Достоверность и добросовестность сбора представленного материала не вызывает сомнений. Статистическая обработка полученных результатов проведена на современном уровне.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований. Автором проведен подробный анализ течения беременности и родов, представлена клиническая характеристика и данные дополнительных методов исследования новорожденных, включенных в исследование, в раннем неонатальном периоде и в один год жизни. В данной главе проведен анализ результатов исследования цитокинов в пуповинной крови, их генетический полиморфизм, а также исследование содержания в пуповинной крови нейронспецифической енолазы. Дальнейшее исследование к году жизни детей, включенных в исследование, показало, что среди многочисленных нейроспецифических маркеров для формирования структурных изменений головного мозга имеет значение TGF- $\beta$ 1 и AntiGRIN2A, уровень которых значительно превышает уровень данных показателей без структурных изменений головного мозга.

В итоге исследования автор предлагает новые методы диагностики гипоксических поражений головного мозга в периоде новорожденности и на первом году жизни на основе нейросетевой технологии и математической модели с использованием исследованных лабораторных показателей.

В главе 4 автор обсуждает полученные результаты, в итоге были сформулированы выводы и практические рекомендации. Выводы соответствуют поставленным задачам и результатам исследования, положениям, выносимым на защиту. Работа написана хорошим литературным языком, легко читается.

Тема и содержание соответствуют утвержденной научной специальности. Цели и задачи – корректны. Задачи соответствуют поставленной цели и полностью реализованы в выводах, которые соответствуют полученным результатам, подтверждены фактическим материалом, аргументированы и достоверны. Текст диссертации и автореферата изложен грамотным литературным языком, выполнен в едином стиле. Основные положения диссертации отражены в автореферате. Опубликованные научные работы полностью соответствуют содержанию

диссертации.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы**

Результаты исследования Пановой М.С. внедрены в протокол ведения пациентов с перинатальными поражениями центральной нервной системы ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Чита отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», используются на практических занятиях на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы данного исследования могут быть рекомендованы для использования в работе родильных домов, перинатальных центров и научно-исследовательских институтов.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. В ходе анализа диссертации возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер, и ни в коей мере не снижающие значимости диссертационного исследования:

1. Результаты Вашего исследования показали, что в части случаев к году у обследованных детей регистрировались неблагоприятные исходы перенесенной гипоксии и /или умеренной асфиксии при рождении (детский церебральный паралич). Выявлены ли какие-то дополнительные факторы риска (особенности) формирования задержки моторного развития, ДЦП у детей?
2. Проводились ли в динамике 1 года жизни изучение прироста окружности головы у обследованных детей? Какие получены результаты? И имеется ли связь между исходом перинатальной патологии, динамикой окружности головы и изучаемыми Вами лабораторным показателями?

## Заключение

Диссертация Пановой Марины Сергеевны на тему «Роль цитокинов и антител к белку NR2 в диагностике постгипоксических состояний на первом году жизни у доношенных детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой имеется решение актуальной научно-практической задачи установления значения цитокинов и их полиморфизма, нейроспецифических маркеров у доношенных детей в периоде новорожденности и на первом году жизни для улучшения диагностики постгипоксических состояний, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 11.09.21г., № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии и отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста от 2 февраля 2024 г., протокол № 10.

Заведующий отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Наталья Валерьевна Харламова

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20,  
тел. 8(4932) 33-62-63; e-mail: ivniimid@inbox.ru



Харламова Н.В.

Заведующий секретарь ФГБУ «Ив НИИ М и Д  
«Ивановский научно-исследовательский институт  
«Городкова» Минздрава России, к.м.н.  
Матвеева Е.А.  
2024 г.