

УТВЕРЖДАЮ

Директор

государственного учреждения

«Республиканский научно-

практический центр «Мать и дитя»

кандидат медицинских наук,

доцент

С.А. Васильев

«18» марта 2025 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» на диссертацию Синицы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», представленную в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

В соответствии с пунктом 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), пп. 44-46 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 № 19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 № 2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (далее – УО «ГрГМУ»), в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») от 03 марта 2025 года № 115 проведено заседание Ученого совета РНПЦ «Мать и дитя» (протокол № 4 от 17 марта 2025 года) по обсуждению диссертации Синицы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их

метаболизм у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии».

Заседание Ученого совета состоялось 17 марта 2025 года (начало – в 12.00) на базе РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск, ул. Орловская, дом 66, корпус 1).

На заседании присутствовало 46 человек, из них 5 докторов медицинских наук, 20 кандидатов медицинских наук.

На научном собрании представлен доклад Синицы Л.Н., содержащий основные результаты диссертационного исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Диссертация выполнена в УО «ГрГМУ» под руководством научного руководителя: заведующего 2-й кафедрой детских болезней УО «ГрГМУ», доктора медицинских наук, профессора Парамоновой Нэллы Сергеевны.

В выступлении эксперта по диссертации, заведующего клиническим отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя», кандидата медицинских наук, доцента Свирской Оксаны Яковлевны, были изложены основные положения проекта отзыва оппонировавшей организации, в котором отражены следующие разделы.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертационная работа Синицы Л.Н. «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Всего обследовано 75 недоношенных детей в возрасте от 0 до 6 месяцев, рожденных в сроке гестации менее 33 недель, в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», продолживших лечение в учреждении здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница».

В процессе лечения, после 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) пациенты были разделены на группы – одна из которых – основная – дети с диагнозом бронхолегочная дисплазия (БЛД) (диагноз и степень тяжести

заболевания были установлены 38 детям в соответствии с критериями А. Жобе, Э. Банкалари). У 37 недоношенных новорожденных БЛД не сформировалась – они составили 2-ю группу (сравнения).

Для уточнения причин формирования и степени тяжести бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных младенцев, соискателем выполнено определение уровня общего витамина D, серосодержащих аминокислот (гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ -GluCys), глутатиона (GSH)), уровень эластазы и ее ингибиторов (α 1-антитрипсина (α 1-АТ), α 2-макроглобулина (α 2-МГ)), в первые сутки после рождения, в динамике на 5-7 сутки, в возрасте 2-х недель, 1 месяца и 2-3 месяцев жизни.

Предметом исследования являлись анамнестические и клинические данные, характеризующие параметры антропометрии, течение респираторного дистресс-синдрома и БЛД (дозы заместительной сурфактантной терапии, длительность и интенсивность респираторной поддержки исследуемых), результаты лабораторных показателей.

На основе полученных данных, соискателем была обоснована терапия холекальциферолом для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания, и также, на основании метода логистической регрессии разработана и внедрена в медицинскую практику математическая прогностическая модель, позволяющая определить вероятность развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных (Se – 93,33%, Sp – 83,33%).

Таким образом, область диссертационного исследования, его цель и задачи, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором, соответствуют отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.08 – педиатрия (п.п. 3, 5 раздела области исследований паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116), по которой работа представлена в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ»).

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Тема диссертационной работы Синицы Л.Н. соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 «Медицина и фармация») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на

2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2).

Диссертационное исследование выполнено в рамках задания 02.16 «Разработать и внедрить в практическое здравоохранение метод медицинской профилактики фиброзирования легочной ткани у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией» (№ государственной регистрации 20171665; срок выполнения: 2017–2021 гг.) отраслевых научно-технических программ «Здоровье матери и ребенка– богатство общества» (2017-2018), «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» (2019); в рамках научно-исследовательской работы 2-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Прогнозирование состояния здоровья детей на основании определения клиничко-биохимических факторов риска развития соматических заболеваний» (№ государственной регистрации 20150653; срок выполнения: 01.01.2015–31.12.2019) и «Клиничко-лабораторные критерии заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (приказ ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 27.12.2019 № 496; срок выполнения: 01.01.2020–31.12.2024).

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема научной работы, разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, материалы и методы, объект и предмет исследования. Диссертантом лично выполнен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по изучаемой проблеме. Осуществлены планирование и реализация всех этапов работы: отбор пациентов для исследования, формирование групп, получение информированного согласия родителей на исследование, разработка дизайна, выполнение диагностики и лечения, включая сбор анамнеза у матери ребенка, клиническое наблюдение и лечение детей, забор и подготовку крови для лабораторных исследований. Проведена выкопировка данных из медицинской документации, создана база научных данных. Соискателем выполнены анализ и обработка полученных данных с помощью статистических программ. Совместно с научным руководителем осуществлена оценка и интерпретация результатов исследования.

Клиническое обследование, лечение и динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось при участии профессорско-преподавательского состава 2-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», отделения анестезиологии и реанимации для новорожденных учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», 2-го педиатрического отделения и 10-го отделения анестезиологии и реанимации (для новорожденных детей)

учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница». Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» проведено изучение уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов, кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке крови. Соискателем самостоятельно выполнены: подготовка публикаций, оформление диссертационной работы с применением компьютерных технологий. Все теоретические и практические результаты представлены в виде научных публикаций, диссертации и автореферата, по материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы в сборниках научных трудов, материалах конференций – вклад соискателя 85%.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Научные результаты и сформулированные на их основе положения, выносимые на защиту, являются достоверными и принципиально новыми, что подтверждается научными публикациями и выступлениями с докладами на республиканских научно-практических конференциях с международным участием (Гродно, Минск, Гомель) и международной конференции (Смоленск).

Впервые у недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении установлена частота дефицита витамина D, определена взаимосвязь с формированием БЛД, оценена динамика уровня витамина D на протяжении 6 месяцев, выявлена зависимость между дотацией холекальциферола и изменением содержания витамина D в крови недоношенных младенцев, рекомендована терапия холекальциферолом для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания.

Соискателем разработан метод прогнозирования развития БЛД у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, основанный на определении в сыворотке крови глутатиона, общего белка, альбумина.

Впервые выделен фактор тяжелой анемии с ранней гемокоррекцией у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении как высоко вероятная предпосылка развития в дальнейшем бронхолегочной дисплазии.

Соискателем получены новые данные о взаимосвязи ряда лабораторных показателей (низкое содержание альбумина, общего белка, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина, повышение уровня эластазы, изменения концентрации

серосодержащих аминокислот и их метаболитов, гиперкапния) с формированием БЛД.

Практические рекомендации представлены в виде инструкции по применению «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных» (регистрационный № 119-1019 от 06.12.2019) и внедрены в практику здравоохранения (учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», «Гродненский областной клинический перинатальный центр», «Лидская центральная районная больница», «Волковысская центральная районная больница», «Слонимская центральная районная больница») и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 7 актами о внедрении, получен Патент Республики Беларусь на изобретение «Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания» (регистрационный №23447 от 29.04.2021).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация Сеницы Л.Н. «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», является завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной работой, которая имеет существенное значение для соответствующей отрасли знаний (14.01.08 – педиатрия). Диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о личном вкладе автора диссертации в науку: на основании оценки клинико-анамнестических данных и лабораторных прогностических маркеров разработан и внедрен «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных». Соискатель является автором Патента Республики Беларусь на изобретение «Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания» (регистрационный №23447 от 29.04.2021). Диссертационное исследование Сеницы Л.Н. соответствует требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационного исследования, полученные соискателем, соответствуют перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утверждённому постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 «Медицина и фармация») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и

инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2), и являются принципиально новыми, что подтверждается выступлениями на республиканских и международных научно-практических форумах и ссылками на статьи в рецензируемых научных изданиях.

Доклад соискателя и уровень ответов на поставленные вопросы, свидетельствуют о его научной зрелости, умении обосновывать выводы и положения, выносимые на защиту. Четко сформулированная цель и поставленные задачи диссертационного исследования, комплексный характер проведенных исследований, анализ с применением современных статистических методов, корректная интерпретация полученных научных результатов, внедрение в практическое здравоохранение новых методов, разработанных на основе результатов диссертации, опубликованность в научных изданиях, свидетельствуют о высокой научной квалификации Синицы Лилии Николаевны и соответствии ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

На основании полученных научных данных сформулированы рекомендации по практическому применению результатов диссертационной работы, которые обеспечивают решение важной клинической задачи прогнозирования вероятности развития бронхолегочной дисплазии и обоснование оптимизации лечения недоношенных младенцев с высоким риском развития БЛД. Соискателем разработан медицинский калькулятор с возможностью расчета вероятности развития БЛД, который в виде QR-кода размещен в открытом доступе на веб-сайте УО «ГрГМУ».

Практическая значимость результатов диссертации подтверждена утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкцией по применению «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных» (регистрационный № 119-1019 от 06.12.2019).

Для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных рекомендуется использовать предложенную модель, основанную на определении концентрации общего белка при рождении, альбумина на 5-7 сутки жизни, концентрации глутатиона в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни, что позволит выявить детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и персонализированную терапию.

Соискателем рекомендуется проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий при дефиците витамина D при рождении для

снижения степени тяжести БЛД на этапе формирования заболевания. Получен Патент Республики Беларусь на изобретение «Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания» (регистрационный №23447 от 29.04.2021).

Результаты проведенного Синецей Л.Н. исследования могут быть использованы при внесении дополнений и изменений в клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии».

Практическая значимость выводов диссертационного исследования подтверждена 7 актами о внедрении в практику здравоохранения и в учебный процесс Гродненского медицинского университета.

Замечания по диссертации

По ходу проведения экспертизы диссертации возникло несколько замечаний:

1. Название диссертационного исследования отражает содержание работы, но целесообразней было бы использовать более короткую формулировку.
2. По ходу работы встречаются орфографические ошибки и стилистические неточности: страница 16 – применено сокращение определения «недоношенность», не обозначенное в перечне; страница 51 – неверное склонение термина «незрелость», страница 13 – автореферата.
3. На странице 13 автореферата стилистически неточно использовано определение «испытуемый»; на странице 16 автореферата – «в лечебную практику».
4. В разделе «2.2 Методы исследования» имеется описание аппаратуры для выполнения рентгенологического исследования и КТ, однако результаты обследования детей этими методами не анализируются в диссертационной работе.
5. Рекомендуются внести изменения в автореферат путем оформления листа изменений в автореферат: на странице 13 вместо «испытуемого» внести «пациента», на странице 16 вместо «в лечебную практику» – «в практику здравоохранения».

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не умаляют научного достоинства работы.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о том, что диссертация Синецы Л.Н. «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», представленная

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия может быть присуждена Синице Лилии Николаевне за совокупность научных результатов, включающих:

- исследование частоты дефицита и оптимального обеспечения витамином D у детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении и в динамике, определение влияния приема матерями препаратов витамина D на его содержание, установление взаимосвязи между уровнем общего витамина D и формированием БЛД;

- научное обоснование применения холекальциферола в терапевтических дозировках у недоношенных новорожденных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении с целью снижения степени тяжести БЛД;

- доказательство зависимости между развитием БЛД и нарушением баланса системы протеолиз-антипротеолиз, а именно повышением уровня эластазы и снижением $\alpha 1$ -антитрипсина, $\alpha 2$ -макроглобулина;

- исследование показателей серосодержащих аминокислот и их метаболитов, проведение анализа их изменений в процессе лечения недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, установление связи их уровня с заболеваниями матерей, тяжестью БЛД (сниженное содержание цистеина и цистеинилглицина, повышенный уровень глутатиона);

- разработку и внедрение в практическое здравоохранение Республики Беларусь метода определения вероятности развития БЛД у недоношенных детей с последующим расширением схемы терапии.

Отзыв на диссертационную работу Синицы Л.Н. «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии» составлен по результатам обсуждения устного

доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом, и обсужден на заседании Ученого совета РНПЦ «Мать и дитя» 17 марта 2025 года, протокол № 4, согласно приказу директора от 03 марта 2025 года № 115.

На заседании присутствовало: докторов медицинских наук – 5, кандидатов медицинских наук – 20, сотрудников без ученой степени – 21.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень: доктора медицинских наук – 4, кандидаты медицинских наук – 20.

Итоги голосования: за – 24, против – нет, воздержались – нет.

Научный руководитель – заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор Парамонова Н.С. не принимала участие в голосовании.

Выражаем согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Председатель научного собрания,
директор РНПЦ «Мать и дитя»,
канд.мед.наук, доцент

С.А. Васильев

Секретарь научного собрания,
ученый секретарь РНПЦ «Мать и дитя»,
канд.мед.наук, доцент

Л.А. Горбач

Эксперт оппонировающей организации,
заведующий клиническим отделом
анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя»,
канд.мед.наук, доцент

О.Я. Свирская

Подписи С.А. Васильева, Л.А. Горбач, О.Я. Свирской заверяю

Свердловская по кадровым вопросам



«18» марта 2025 года