ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.023.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.05.2022 г № 11

О присуждении Миловановой Анастасии Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома» по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия», 03.02.07 — «Генетика» принята к защите 21 марта 2022 г., протокол № 5 диссертационным советом Д 001.023.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ № 666 НК от 07.07.2021).

Соискатель Милованова Анастасия Михайловна, 27 апреля 1993 года рождения, в 2017 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2019 по настоящее время обучается в аспирантуре в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности "Педиатрия".

Диссертация выполнена в нефрологическом отделении федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

1. Доктор медицинских наук, профессор Цыгин Алексей Николаевич, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт нефроурологии, руководитель, нефрологическое отделение, заведующий.

2. Доктор биологических наук Савостьянов Кирилл Викторович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медико-генетический центр, начальник, лаборатория медицинской геномики, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Зокиров Нурали Зоирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков» Федерального медико-биологического агентства России, нефрологическое отделение, заведующий; федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» федерального медико-биологического агентства России, кафедра педиатрии академии постдипломного образования, заведующий;

2. Поляков Александр Владимирович - доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория ДНК-диагностики, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзыв д.м.н., проф. Зокирова Н.З. содержит вопросы. Отзыв д.б.н. Полякова А.В. содержит непринципиальные

замечания.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Длином Владимиром Викторовичем, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе в педиатрии, заведующим отделом наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, указала, что по структуре, актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне, полноте изложенных материалов, а также достоверности полученных результатов диссертация Миловановой Анастасии Михайловны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностических и терапевтических подходов при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме с учетом клинической и молекулярно-генетической характеристики заболевания. Отзыв не содержит замечаний и вопросов.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В работе «Исследование генетических причин врожденного и инфантильного нефротического синдрома у российских детей» (Милованова А.М., Пушков А.А., Савостьянов К.В., и др. Нефрология и диализ. 2021; 23(1):57-72) отражены основные результаты молекулярно-генетического обследования детей в группах врожденного и инфантильного нефротического синдрома. Авторский вклад – 90%.

В статье «Особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома у российских детей» (Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., и

др. Российский педиатрический журнал. 2021;24(6):381-388) описаны клинические и лабораторные особенности детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, вызванным дефектами в различных генах. Авторский вклад – 85%.

В работе «Клиническая гетерогенность российских детей с нуклеотидными вариантами в гене *CRB2*» (Милованова А.М., Вашурина Т.В., Ананьин П.В., и др. Медицинская генетика. 2021; 20(12): 58-61) впервые в РФ описаны клинические особенности детей с причинными нуклеотидными вариантами в гене *CRB2*. Авторский вклад – 70%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- к.м.н., заведующего отделением диализа ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России А.Л. Румянцева. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- д.м.н., профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России О.Л. Чугуновой. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России О.В. Зайцевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии, нефрологии и генетики, а также их авторитетом в профессиональных кругах и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием профильных нефрологических и медико-генетических отделений, являющихся структурными подразделениями, а также широкой базой научно-образовательных подразделений, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященные генетической диагностике нефрологических заболеваний. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны диагностические и терапевтические алгоритмы ведения детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года;

предложен минимальный перечень генов, вызывающих нефротический синдром и его фенокопии, необходимый для исследования у всех российских пациентов с ранним дебютом нефротического синдрома, а также со стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года;

доказана низкая эффективность ингибиторов кальцинейрина у детей с генетически детерминированным нефротическим синдромом, а также подтверждена эффективность специфической метаболической терапии у детей с патологией коэнзима Q10;

введено в практику молекулярно-генетическое исследование методом NGS с обязательным включением 10 генов, наиболее часто вызывающих нефротический синдром и его фенокопии у российских детей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая частота генетически детерминированных форм нефротического синдрома при раннем дебюте заболевания, что позволяет в качестве диагностического мероприятия первой линии рекомендовать проведение не пункционной нефробиопсии, а молекулярно-генетического исследования;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс библиографических, лабораторных, инструментальных, клинических, аналитических и математико-статистических методов;

изложены наблюдения о более быстром прогрессировании хронической болезни почек у детей с ранним дебютом заболевания, что соответствует более высокому проценту генетически детерминированных форм в этой группе;

раскрыты проблемы, ограничивающие проведение молекулярно-генетического исследования у российских детей, что приводит к низкому числу дообследованных детей и ограничивает возможности терапии;

изучены тенденции почечной выживаемости у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом в зависимости от возраста дебюта;

проведена модернизация диагностических и терапевтических подходов у детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в клиническую практику НИИ нефроурологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и Обособленного структурного подразделения РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России рекомендации по ведению детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года;

определены перспективы практического применения молекулярно-генетического исследования у детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом, стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года;

создан комплексный подход к диагностике и лечению врожденного, инфантильного нефротического синдрома, стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы разработан релевантный дизайн исследования, использованы современные методы исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам, а научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, подготовка, анализ и интерпретация полученных

результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

теория проведенного исследования построена на известных опубликованных в международной литературе проверяемых данных и фактах о целесообразности выполнения молекулярно-генетического исследования детям с ранним дебютом нефротического синдрома;

идея оптимизации отечественных алгоритмов по диагностике и лечению врожденного и инфантильного нефротического синдрома **базируется** на мировом опыте обследования и лечения и тенденциях к минимизации инвазивных методов обследования в пользу менее травматичных;

использованы ранее полученные данные зарубежных авторов о генетической структуре заболевания в контексте европейских выборок, а также опыт зарубежных коллег в отношении метаболической терапии при обнаружении дефекта в генах *COQ2, COQ6, CUBN;*

установлено качественное совпадение авторских результатов о превалировании трех генов, мутации в которых являются наиболее частыми причинами врожденного и инфантильного нефротического синдрома, с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением программы IBM SPSS Statistics 26. Применены методы описательной и вариационной статистики, корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена. Почечная выживаемость оценена с помощью кривых Каплана-Майера. Проведено сравнение медиан возраста достижения хронической болезни почек 3 ст. и 5 ст. в группах врожденного, инфантильного нефротического синдрома и нефротического синдрома с возрастом дебюта старше года с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии в исследовательской работе на всех ее этапах: в анализе литературы, постановке цели и задач исследования, разработке методических подходов и их выполнении, ведении пациентов в стационаре, обработке медицинской документации, формировании базы

данных, статистической обработке, анализе полученных результатов, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Милованова А.М. аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 24.05.2022 года диссертационный совет принял решение за новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию медицинской помощи и минимизации инвазивных исследований у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, имеющей важное значение для развития отечественной педиатрии и генетики, присудить Миловановой А.М. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 32 человек, из них 12 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» и 3 докторов наук по специальности 03.02.07 – «Генетика», участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 32, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"25" мая 2022 г.