ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Комаровой Алины Дмитриевны «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) относится к числу немногих наследственных патологий, прогноз при которых в решающей степени зависит от своевременности диагностики. В детском возрасте эта проблема стоит особенно остро, поскольку клинические проявления БВК, как правило, лишены специфичности и ограничиваются лабораторными признаками поражения печени. Применяемые в настоящее время диагностические подходы в педиатрической практике нередко оказываются недостаточно чувствительными, из-за того, что разработаны на основе когорт пациентов взрослого возраста. Молекулярно-генетическое тестирование в этом контексте приобретает ключевое значение, позволяя верифицировать диагноз ещё на доклиническом этапе без проведения дополнительного обследования. Значительное аллельное разнообразие гена *ATP7B* (описано более 1000 патогенных вариантов) и этно-географическая вариабельность мутационного спектра могут снижать информативность генетического исследования при БВК и создавать объективные сложности при выборе диагностической тактики. Также остаётся открытым вопрос о наличии и характере генотип-фенотипических взаимосвязей при БВК. Имеющиеся литературные данные противоречивы, а большинство исследований выполнено на когортах взрослых пациентов или смешанных выборках, что делает их результаты малоприменимыми для пациентов детского возраста. Представленная диссертационная работа Комаровой А.Д. направлена на решение вышеперечисленных проблем, что определяет актуальность проведенного исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и заключается в том, на репрезентативной выборке пациентов детского возраста установлены возрастные закономерности формирования клинического фенотипа болезни Вильсона–Коновалова, охарактеризован спектр вариантов гена *ATP7B* в педиатрической когорте, идентифицированы 14 ранее не описанных патогенных вариантов, предложены механизмы реализации патогенных вариантов различного типа в фенотип, а также определена диагностическая значимость лабораторных маркеров, балльных шкал и роль профибротических цитокинов (TGF-β, PDGF-BB, CTGF, VEGF) в фиброзирование печени. На основании полученных данных предложен поэтапный алгоритм молекулярно-генетической диагностики, позволяющий оптимизировать обследование детей с подозрением на БВК.

Полученные в диссертационной работе Комаровой А.Д. результаты дают врачам новые практические инструменты для оптимизации диагностического поиска при подозрении на БВК у детей. Доказанная в исследовании низкая чувствительность стандартных диагностических шкал (Лейпцигской — 41,3%, Nagral A. — 46,1%) в педиатрической практике свидетельствует о том, что опора исключительно на клинико-лабораторные данные недостаточна, что диктует необходимость пересмотра действующих алгоритмов и обязательного включения молекулярно-генетического тестирования на самых ранних этапах диагностики. Получены данные о взаимосвязи возраста манифестации и характера течения болезни в зависимости от генотипа. В ходе работы получена ценная информация о возрастной зависимости суточной экскреции меди с мочой и результатов провокационной пробы с Д-пеницилламином, обосновывающие необходимость дифференцированного подхода к интерпретации этих показателей у детей.

Автореферат диссертационной работы Комаровой А.Д. оформлен в соответствии с установленными требованиями и содержит все необходимые разделы. Представленный иллюстративный материал (рисунки и таблицы) наглядно отражает основные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в автореферате, полностью соответствуют полученным данным, аргументированы и не содержат положений, не подтверждённых результатами работы.

Результаты исследования опубликованы 18 научных работ, из которых 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов, 12 тезисов и 1 глава учебника по педиатрии.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Однако остались вопросы, не влияющие на ценность полученных результатов и значимость работы:

1. Может ли предложенный алгоритм ДНК-диагностики быть универсальным для различных регионов России?
2. Планируется ли проведении функциональной валидации для уточнения патогенности ранее не описанных вариантов гена *ATP7B*?

Диссертационная работа Комаровой Алины Дмитриевны «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи — определение диагностической ценности молекулярно-генетического исследования при БВК у детей и характера зависимости клинического фенотипа от генотипа, что представляет важную задачу для педиатрии и генетики.

Диссертационное исследование Комаровой А.Д. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор Комарова Алина Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Первый заместитель директора, заведующая кафедрой Молекулярной генетики и биоинформатики института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), доктор медицинских наук, доцент

Щагина Ольга Анатольевна

Личную подпись д.м.н. Щагиной Ольги Анатольевны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

16.09.2026 г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Контактный телефон: +7 (499) 612-98-89

Сайт организации: https://med-gen.ru/

Электронная почта: schagina@med-gen.ru