ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.026.01, 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 18.11.2025 г № 50

О присуждении Шингаровой Мейри Шималовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей» по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 12 сентября 2025 года, протокол № 44 диссертационным советом 21.1.026.01, 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 науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1102/нк от 19.11.2024).

Соискатель Шингарова Мейри Шималовна, 31 марта 1994 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия». В 2025 г. окончила обучение в аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия». Работает младшим научным сотрудником лаборатории иммунопатологии детского возраста, врачом педиатром и врачом ревматологом в ревматологическом отделении НИИ детской ревматологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Продеус Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», областной центр детской аллергологии и иммунологии, научный руководитель;

2. Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзывы замечаний не содержат, содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, в своем положительном заключении, подписанном Петрушиной Антониной Дмитриевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой педиатрии и неонатологии; Ушаковой Светланой Анатольевной, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры педиатрии и неонатологии указала, что диссертация Шингаровой Мейри Шималовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации и персонификации диагностики и лечения пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями, что является значимым для педиатрии. Отзыв замечаний не содержит, содержит вопрос.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Особенности клинических и лабораторных проявлений периодического синдрома, ассоциированного с вариантами гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF1A*» (Шингарова М.Ш., Исаева К.Б. и др. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(3): 23–45) изложены результаты анализа фенотипических и генетических особенностей аутовоспалительного заболевания, ассоциированного с вариантами в гене *TNFRSF1A* выявленных в сравнении с системным ювенильным артритом. Авторский вклад – 80%. В статье «Особенности клинических и лабораторных проявлений синдрома, ассоциированного с вариантами в гене NOD-подобного рецептора пирина-3 (*NLRP3*)» (Шингарова М.Ш., ., Исаева К.Б. и др. Вопросы практической

педиатрии. 2024; 19(4): 17–36.) отражены клинико-лабораторные признаки аутовоспалительного заболевания, ассоциированного с вариантами в гене *NLRP3* выявленных в сравнении с системным ювенильным артритом. Авторский вклад – 85%. В статье «Эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия аутовоспалительных заболеваний у детей. Результаты когортного ретроспективного исследования» (Шингарова М.Ш., Дворяковская Т.М. и др. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(6): 18–38) представлены результаты анализа проводимой терапии пациентам с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления на разных этапах верификации диагноза с последующей оценкой ее эффективности. Авторский вклад – 87%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: к.м.н., доцента, заведующего кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Спиваковского Ю.М.; к.м.н., заместителя главного врача по амбулаторной помощи областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная детская клиническая больница» г. Томска Часовских Ю.П. Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научными интересами в области педиатрии и ревматологии, а также их авторитетом в профессиональных кругах и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры педиатрии и неонатологии, специалистов ревматологов и педиатров, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященные аутовоспалительным заболеваниям. 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 аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей**;**

предложен перечень клинических симптомов, позволяющих заподозрить аутовоспалительное заболевание у детей;

доказана временная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, а также низкая эффективность стандартной биологической терапии юношеского артрита с системным началом у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями;

введено в практику выполнение молекулярно-генетического исследования методом NGS с обязательным включением 83 генов, ассоциированных с аутовоспалением у пациентов с лихорадочным синдромом и направляющим диагнозом «юношеский артрит».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая частота установления в дебюте заболевания «ошибочного» диагноза ювенильного артрита пациентам с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, что позволяет в качестве диагностического мероприятия первой линии рекомендовать молекулярно-генетическое исследование пациентам с лихорадочным синдромом и диагнозом «ювенильный артрит», с целью своевременной верификации диагноза и назначения патогенетической терапии;

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 частом поражении желудочно-кишечного тракта, в особенности эрозивно-язвенного характера среди пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, по сравнению с юношеским артритом, что свидетельствует о необходимости проведения эндоскопического исследования данной когорте пациентов;

раскрыты проблемы генетической гетерогенности аутовоспалительных заболеваний, что приводит к задержке верификации диагноза аутовоспалительного заболевания и поздней инициации патогенетической

терапии пациентам с вариантами неопределенной значимости и с неизвестной патогенностью;

изучены схемы применения разных генно-инженерных биологических препаратов у детей аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления и системным юношеским артритом;

проведена модернизация диагностических и терапевтических подходов у детей аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

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

разработаны и внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения НИИ детской ревматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России рекомендации по ведению детей с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, а также в учебный процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

определены перспективы практического применения молекулярно-генетического исследования у детей с лихорадочным синдромом и направляющим диагнозом «ювенильный артрит» для исключения/подтверждения аутовоспалительного заболевания;

создан научно обоснованный персонифицированный алгоритм диагностики и лечения детей с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированными с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей;

представлены обновленные рекомендации по ведению детей с аутовоспалительными заболеваниями, что позволяет своевременно верифицировать диагноз орфанного заболевания и инициировать патогенетическую терапию в соответствии с их фенотипическими особенностями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

что для выполненной работы был разработан релевантный дизайн исследования, применены современные методы обработки данных, соответствующие поставленным целям и задачам;

теория выполненного исследования построена на известных опубликованных в международной и отечественной литературе данных, посвященных изучению фенотипических и генетических особенностей аутовоспалительных заболеваний у детей;

идея актуализации алгоритмов по диагностике и лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей **базируется** на мировом опыте применения современных методов диагностики и таргетной терапии аутовоспалительных синдромов;

использованы ранее опубликованные результаты научных исследований зарубежных и отечественных авторов о клинических особенностях и генетических вариантах у пациентов с аутовоспалительными синдромами, а также опыте применения персонифицированной генно-инженерной биологической терапии у детей с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления;

установлено совпадение авторских результатов о частой гиподиагностике и поздней верификации аутовоспалительных заболеваний, обусловленной сходством их клинических признаков с системным ювенильным идиопатическим артритом, с опубликованными в независимых зарубежных и отечественных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением программы R-Studio (версия 2024.09.0+375, США). Применены методы описательной статистики, а также сравнительный анализ количественных данных с использованием критериев Манна-Уитни в 2-х группах, Краскела–Уоллиса – в 3-х и более группах для межгрупповых сравнений; для внутригрупповых сравнений в 2-х точках применялся критерий Вилкоксона, в 3-х и более – критерий Фридмана. Для парных межгрупповых

сравнений качественных показателей в 2-х и более несвязанных группах использовались критерий Фишера и критерий $\chi 2$. Для внутригрупповых сравнений в 2-х точках использовался критерий Мак-Немара, в 3-х и более – Q-критерий Кокрена.

Личный вклад соискателя состоит в активном участии при выполнении научно-исследовательской работы и основан на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной исследуемому вопросу, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях и внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Шингарова Мейри Шималовна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 18.11.2025 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию диагностики и лечения детей с аутовоспалительными заболеваниями, имеющей важное значение для развития отечественной педиатрии, присудить Шингаровой Мейри Шималовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 25, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"19" ноября 2025 г.