ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Симонова Максима Викторовича на тему «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. – Педиатрия и 1.5.7. – Генетика

Муковисцидоз или кистозный фиброз (OMIM #219700) остается важной медико-социальной проблемой развитых стран, в том числе и России. Благодаря ранней диагностике, достижениям в изучении молекулярно-генетических особенностей заболевания, современным методам патогенетического лечения, муковисцидоз из летальной патологии детского возраста постепенно становится общетерапевтической проблемой.

Научное сообщество активно изучает клинические и генетические особенности муковисцидоза, что позволяет определить особенности заболевания у пациентов с определенными патогенными вариантами в гене *CFTR,* а также охарактеризовать фенотипические черты муковисцидоза среди отдельных популяционных групп, в том числе и внутри одной страны. Согласно данным Регистра больных МВ в РФ за 2021 год молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* с диагностической целью, а также для подбора таргетной терапии, было проведено 93,6% больным. Детям данное исследование было проведено в 94,4% и идентифицировано 91,5% аллелей. В нашей стране наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (51,56%), CFTRdele2,3 (6,11%), E92K (3,46%), 1677delTA (2,25%), 3849+10kbC>T (2,22%), 2143delT (1,98%), 2184insA (1,94%), W1282X (1,72%), L138ins (1,64%), N1303K (1,52%), G542X (1,49%). Всего же выявлено 233 патогенных вариантов, почти половину из них можно отнести к редким (101), так как встречаются однократно, а 47 генетических вариантов отсутствуют в международных базах CFTR.

Диссертационное исследование Симонова Максима Викторовича направлено на изучение особенностей муковисцидоза и возможностей применения таргетной терапии у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северного Кавказа.

Автором тщательно разработан дизайн и объем исследования, изучены и использованы актуальные источники зарубежной и отечественной литературы по теме, были применены современные методы молекулярно-генетической диагностики, лабораторного и инструментального обследования и статистического анализа. Диссертант провел большую работу по изучению и анализу клинической картины муковисцидоза, а также спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей из различных субъектов Северного Кавказа. После определения особенностей клинической картины и генотипа, детально была проанализирована взаимосвязь генотип-фенотип, проведена сравнительная характеристика клинической картины и частот вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов и пациентов, проживающих в других субъектах Российской Федерации.

В процессе работы автор определил возможности применения таргетной терапии, что является одним из основных и актуальных направлений в современном терапевтическом ведении пациентов с муковисцидозом, что также важно и с экономической точки зрения, например, для формирования регионального бюджета. Важным выводом диссертационной работы является то, что назначение таргетной терапии пациентам с муковисцидозом из различных субъектов Северного Кавказа весьма ограничено (до 35%), что объясняется превалированием патогенных вариантов гена *CFTR*, относящихся к I классу, для которого не подходит зарегистрированная в настоящий момент патогенетическая терапия.

Научное и практическое значение исследования заключается в выявлении высокой частоты синдрома псевдо-Барттера. Были отмечены другие фенотипические особенности муковисцидоза в каждой отдельной

республике. Это позволило автору предложить оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики именно для СФКО, а также создать и обосновать протокол терапевтического ведения этих пациентов, с акцентом на определенный CFTR-модулятор.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 5 работ опубликованы в зарубежных журналах. Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Можно сделать заключение, что работа Симонова Максима Викторовича вносит значительный научный и практический вклад в развитие отечественной педиатрии и клинической генетики.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Замечаний по автореферату нет.

Проведенный анализ автореферата позволяет заключить, что диссертационное исследование Симонова Максима Викторовича «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, направленную на решение актуальной задачи в области педиатрии и генетики за счет совершенствования молекулярно-генетической диагностики, предотвращения осложнений муковисцидоза и повышения осведомленности специалистов о возможностях применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. Диссертационная работа соответствует всем критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования РФ к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук. На основании вышеизложенного, автор

исследования, Симонов Максим Викторович, достоен присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия и 1.5.7. – Генетика.

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

_____ Каширская Наталия Юрьевна

Подпись д.м.н., профессора Каширской Н.Ю. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ» к.м.н.

29.04.2025 _____ Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, телефон +7 (499) 612-86-07, Email: mgnc@med-gen.ru, сайт: https://www.med-gen.ru