ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских болезней с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ильенковой Натальи Анатольевны
на диссертацию Симонова Максима Викторовича
на тему: *«Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа»*,
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 1.5.7 – Генетика.

Актуальность темы диссертации

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространённых орфанных заболеваний, обусловленное мутациями в гене CFTR, приводящими к нарушению ионного транспорта через эпителий и, как следствие, к полисистемному поражению организма. Учитывая мультиорганную природу заболевания, ведение таких пациентов требует комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия специалистов. С момента постановки диагноза каждый пациент с муковисцидозом должен получать не только пероральные лекарственные препараты, в том числе ферментозаместительную и гепатопротекторную терапию, но и ежедневную ингаляционную терапию муколитическими препаратами.

Как правило, такие пациенты ежегодно проходят амбулаторное и стационарное лечение. Каждая госпитализация сопровождается проведением как лабораторных, так и инструментальных исследований. Немаловажным фактором является нутритивный статус. Современные методы диагностики в диетологии и специализированные смеси позволили сократить число пациентов с тяжёлой степенью белково-энергетической недостаточности.
Современные молекулярно-генетические методы диагностики позволяют в кратчайшие сроки не только подтвердить диагноз, но и выявить гетерозиготных носителей гена CFTR. Для диагностики, выявления редких вариантов гена CFTR и оценки эффективности таргетной терапии применяются метод измерения разницы кишечных потенциалов и исследование на модели кишечных органоидов.

Клиническая картина пациента с муковисцидозом может быть разнообразной, так как её особенности зависят от того, к какому классу относится патогенный вариант гена CFTR. Согласно современной классификации, патогенные варианты подразделяются на семь классов. Варианты I–III класса вызывают полное или почти полное прекращение функции хлорного канала и относятся к «тяжёлым». Варианты IV–VI сохраняют остаточную функцию канала и объединяются в группу «мягких».

К VII классу относятся мутации, при которых нарушается образование матричной РНК, что также ведёт к тяжёлому течению заболевания.

Наиболее частым патогенным вариантом гена CFTR в мире и в Российской Федерации является F508del. Однако показано, что в отдельных популяционных группах структура мутаций может существенно отличаться. Например, у евреев-ашкенази в Израиле частота варианта W1282X достигает 50%, тогда как в целом по РФ она составляет 1,73%.

Среди российских пациентов муковисцидоз имеет особенности в регионах, включая СКФО, где высока частота варианта 1677delTA. Он также встречается у пациентов из Грузии, Ирана, Азербайджана и Турции. Однако фенотипические особенности носителей данного варианта описаны недостаточно. Особый интерес представляет различие в клиническом течении заболевания у сибсов с одинаковым генотипом.

Несмотря на активное внедрение молекулярно-генетических методов в диагностику МВ, актуальными остаются вопросы этнической и региональной специфики генотипа, особенно в многонациональных регионах, таких как Северо-Кавказский федеральный округ. На фоне глобализации подходов к лечению муковисцидоза, крайне важна локализованная информация о структуре патогенных вариантов, генотип-фенотипических корреляциях, особенностях течения заболевания и возможностях патогенетической терапии, особенно с учётом доступности CFTR-модуляторов.

Таким образом, тема диссертационного исследования Симонова М.В. представляется актуальной и практически значимой.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов исследования

В своей работе автор провёл анализ отечественной и зарубежной литературы, чётко сформулировал цель и задачи исследования. Диссертация включает ретроспективный и проспективный анализ клинических данных и результатов молекулярно-генетических исследований, по итогам которого выявлены генотип-фенотипические особенности, описана клиническая картина сибсов, зафиксированы случаи коморбидной патологии, в том числе моногенной природы. Также проведена корректная оценка целесообразности применения патогенетической терапии у детей из различных субъектов СКФО.

Диссертация написана в строгом соответствии с заявленным дизайном. Объём выборки (152 пациента) достаточен для статистически достоверного анализа. Выводы и практические рекомендации аргументированы, логичны, подтверждены данными, представленными в таблицах, рисунках и клинических примерах.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Работа Симонова М.В. впервые системно освещает молекулярно-генетические и клинические особенности МВ у детей из субъектов СКФО, в том числе демонстрирует, что структура частоты мутаций в данном регионе

существенно отличается от среднероссийской: доминируют такие редкие в РФ варианты как c.1545_1546del, p.Tyr515* и c.3846G>A, p.Trp1282*. Особый интерес вызывает и анализ сибсов, проживающих в одной семье с одинаковыми мутациями, но различным фенотипом. Все эти аспекты придают исследованию не только высокую актуальность, но и научную новизну.

Автором выявлены особенности течения заболевания у сибсов с одинаковым генотипом — различие в фенотипе, составе микробиоты и электролитных нарушениях при схожем поражении поджелудочной железы.

Впервые в РФ описаны ранее не зарегистрированные патогенные варианты гена CFTR, обусловливающие тяжёлый фенотип, а также определён процент пациентов в каждом регионе, которым показана таргетная терапия.

Разработан и предложен оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики и протокол ведения пациентов с учётом региональной мутационной специфики. Результаты внедрены в клиническую и педагогическую практику, в том числе в работу Медико-генетического центра, РДКБ и пульмонологических отделений.Работа получила широкую апробацию: опубликовано 13 научных работ, 4 в журналах из перечня ВАК, 1работа индексируется в SCOPUS.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация объёмом 201 страница содержит: введение, обзор литературы, главу материалов и методов, три главы с результатами, пять клинических примеров, заключение, выводы и практические рекомендации. Иллюстрирована 115 рисунками и 61 таблицей. Список литературы — 131 источник (64 зарубежных, 67 отечественных). Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи, новизна, положения на защиту, личный вклад. Обзор литературы полно и логично раскрывает современное представление о муковисцидозе. Вторая глава чётко описывает методологию, критерии включения и исключения, использованные методы. Третья и четвёртая главы подробно характеризуют клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов из разных регионов. Пятая глава посвящена таргетной терапии, в частности, применению комбинированного препарата «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор», доказана его эффективность у определённой части пациентов. Заключение чётко подводит итоги, даёт возможность обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Вопросы и замечания

Вопрос: В работе показано, что у пациентов из различных субъектов СКФО высокая частота электролитных нарушений при отсутствии связи с мутациями CFTR. Как автор объясняет данный феномен?

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Симонова Максима Викторовича на тему: «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная задача – определение генотип-фенотипических особенностей муковисцидоза и возможностей таргетной терапии у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, что позволило оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики и разработать протокол терапевтического ведения.

По актуальности темы исследования, научной новизне и практической значимости, методологии исследования, а также уровню внедрения полученных результатов диссертационная работа соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Симонов Максим Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (3.1.21. – Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Ильенкова Наталья Анатольевна**

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, д.м.н.
Медведева Надежда Николаевна

(Гербовая печать)

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Подпись Н.А. Ильенкова
УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник Управления делами Е.В. Дробушевская
«18» 04 2023 г.
Подпись

Дата 18.04.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, телефон +7 (391) 220-13-95, Email: rector@krasgmu.ru, сайт: https://www.krasgmu.ru