УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
д.м.н., профессор
В.И. Болотских
«30» июня 2025 г.

ОТЗЫВ ведущей организации
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)
на диссертацию Симонова Максима Викторовича на тему «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертации

Муковисцидоз является одним из самых частых орфанных заболеваний бронхолегочной системы и одной из актуальных проблем детской пульмонологии.

Актуальным вопросом данного заболевания является молекулярно-генетическая диагностика и генотип-фенотипические особенности муковисцидоза, в том числе и среди отдельных популяционных групп, а также возможности применения новых методов лечения – патогенетической (таргетной) терапии.

В связи с этим перед медицинским сообществом встают вопросы об улучшении молекулярно-генетической диагностики и терапевтического ведения таких пациентов не только с экономической точки зрения, но и с целью своевременной постановки диагноза, увеличения продолжительности

жизни этих пациентов, а также обеспечения их современными методами лечения.

В настоящее время особое внимание уделяется патогенетической терапии муковисцидоза, способными модифицировать белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной.

Изучение генотипа и фенотипа пациентов с муковисцидозом началось практически с момент открытия гена *CFTR*. В Российской Федерации были изучены генотипы и фенотипы заболевания в некоторых популяционных группах, например, у татар, чеченцев, грузин. Практически все научные работы, посвящённые больным муковисцидозом из Северо-Кавказского федерального округа описывают характеристику вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, без анализа корреляции генотип-фенотип, и тщательного анализа особенностей фенотипа муковисцидоза у пациентов данного округа, в том числе и в каждом субъекте.

В практической медецине и источниках литературы описаны примеры эффективного применения таргетной терапии у российских пациентов с муковисцидозом, однако нет работ посвящённым изучению данного вопроса у пациентов из Северо-Кавказского федерального округа.

Диссертационная работа Симонова М.В., целью которой являлось определение клинических и молекулярно-генетических особенностей муковисцидоза и возможностей применения патогенетической терапии у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, является актуальной, результаты которой способствуют улучшению качество оказания медицинской помощи данным больным и имеют прямое практическое значение, не только для педиатрии и детской пульмонологии, но и для специалистов различных Медико-генетических научных центров и работников с сфере здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Симонов М.В. впервые проведен анализ гено-фенотипических корреляций у детей с муковисцидозом из СКФО, а также у их сибсов, проанализированы коморбидные состояния, дана оценка возможностей применения патогенетической/таргетной терапии для Чеченской Республики, Карачаево-Черкесской Республики, Республики Ингушетия, Республики Дагестан, Республики Северная Осетия-Алания и Кабардино-Балкарской Республики.

Впервые в педиатрической практике проведена сравнительная характеристика больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, с пациентами, проживающими в других регионах Российской Федерации, что позволило определить не только этно-географические особенности, но и отличия муковисцидоза среди всех российских пациентов.

Впервые выявлены патогенные варианты гена *CFTR*, обуславливающие «тяжелый» фенотип пациента, не описанные ранее у пациентов в Российской Федерации. Также в Республики Дагестан и Кабардино-Балкарской Республики установлен новый спектр патогенных и вариантов сопровождающийхся в большинстве случаев ложноотрицательным результатом неонатального скрининга.

Впервые проведен анализ возможностей применения таргетной терапии и ее эффективности. Установлен процент пациентов, которым показано назначение патогенетической терапии, в каждой республике Северо-Кавказского федерального округа.

Оптимизированный алгоритм молекулярно-генетического исследования и предложенный протокол терапевтического ведения по результатам научного исследования, позволяет улучшить генетическую диагностику в данных субъектах и улучшить качество жизни таких пациентов, в том числе с учетом применения новых методом лечения.

Личный вклад соискателя

Симонов М.В. проанализировал отечественные и зарубежные источники литературы, что позволило обосновать актуальность диссертационной работы. Автором лично проведены все этапы научного исследования, сформирована цель и задачи работы, проведен статистический анализ, участие в молекулярно-генетическом исследовании. Работа изложена на 201 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3-х глав собственных наблюдений и результатов научной работы, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 61 таблицей, 115 рисунками и 5 клиническими примерами. Список литературы включает 131 источник: 67 отечественных и 64 зарубежных. По результатам научного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов, одна из которых индексируется в базе SCOPUS, и 9 тезисов. Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на зарубежных конференциях, 5 тезисов опубликованы в зарубежных журналах. Использованные Симоновым М.В. в своей диссертационной работе научные методы исследования, характер постановки вопросов, обоснование положений и выводов характеризует автора, как квалифицированного специалиста и современного исследователя.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Результаты диссертационного исследования Симонова М.В. позволили сформулировать соответствующие актуальные выводы и важные практические рекомендации. В ходе выполнения научного исследования были определены фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных республик Северо-Кавказского федерального округа в виде высокой частоты электролитных нарушений, преимущественно в Чеченской Республике, что позволило рекомендовать раннее назначение солевых растворов с профилактической целью.

Практическое значение имеет установленный факт преобладания низкого нутритивного статуса у пациентов из Республик Ингушетия и Северная Осетия-Алания, что должно мотивировать врачей в данных субъектах к назначению ранней нутритивной поддержки, что позволит своевременно стабилизировать состояние этих пациентов.

Установленная фенотипическая вариабельность течения муковисцидоза у сибсов показала, что схемы терапии и реабилитации должны носить индивидуальный характер, несмотря на одинаковый генотип. Клиническая картина у сибсов с муковисцидозом отличается не только степени тяжести болезни, но и по микробным возбудителям и по степени хронической недостаточности поджелудочной железы. Все это требует индивидуального подхода.

Установленная частота патогенных вариантов во всем округе, и в каждом субъекте, позволила улучшить медико-генетическое консультирование в виде выявления мажорных патогенных вариантов гена *CFTR* методом ПЦР в режиме реального времени.

Большую практическую значимость имеет раздел, посвященный возможности применения патогенетической/таргетной терапии. Установлено число пациентов, которым подходит данная терапия, для каждого субъекта, показана эффективность и безопасность лекарственного препарата мнн «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор».

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения и в педагогическую практику и учебный процесс кафедры педиатрии и общественного здоровья, а также в работу лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в работу педиатрического отделения РДКБ, Москва и пульмонологического отделения РДКБ им. Глинки, г. Грозный. Результаты исследования используются в педагогической практике и внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени

Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки «Педиатрия»).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Симонова М.В. выполнена с использованием системного и комплексного подхода. Достоверность полученных результатов научной работы обоснована правильно сформированным и понятным дизайном исследования, большим объемом исследования, мультисистемных подходов к методам диагностики, а также применением современных методов статистического анализа и не вызывает сомнений. Результаты исследования позволили оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики для пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа и разработать протокол терапевтического ведения этих пациентов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации логически следуют из результатов, полученных с помощью современных методом диагностики и обследования, и полностью отражают суть проведенной исследовательской работы. Цель исследования достигнута, задачи выполнены.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы проведенного диссертационного исследования рекомендуются к применению в работе педиатрических учреждений амбулаторного звена, детских пульмонологических отделений стационаров и различных Медико-генетических научных центров: предложенные диссертантом практические рекомендации могут быть использованы врачами-педиатрами, врачами-пульмонологами, врачами-генетиками и сотрудниками Медико-генетических научных центров для своевременной диагностики, в

том числе молекулярно-генетической, и терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

Материалы и научные положения, полученные в результате данной диссертационной работы, могут быть использованы в системе высшего и дополнительного профессионального образования: они могут быть опубликованы в виде научно-практических рекомендаций, в качестве учебного пособия для практикующих врачей и сотрудников Медико-генетических научных центров, подготовки ординаторов и специалистов высшей врачебной квалификации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Симонова М.В. нет.

Заключение

Диссертационная работа Симонова Максима Викторовича на тему: «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа», выполненная под руководством д.м.н. Симоновой О.И. и д.б.н. Савостьянова К.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи педиатрии и генетики по оптимизации диагностики и терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям 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.

Отзыв на диссертацию Симонова Максима Викторовича на тему «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской и паллиативной педиатрии и научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России 27.06.2025 года протокол № 19.

Доктор медицинских наук, доцент
Заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России В.С. Леднёва

Кандидат медицинских наук,
Старший научный сотрудник научно-исследовательского
института экспериментальной биологии и медицины
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России С.А. Курбатов

Подписи заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России С.И. Скорынин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)
Адрес организации: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая,10,
Адрес электронной почты: mail@vrngmu.ru
Телефон: +7 (473)259-38-05
Сайт: vrngmu.ru