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 28.08.2025 г № 37

О присуждении Симонову Максиму Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Генотип-фенотипические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.7. Генетика принята к защите 26 июня 2025 года, протокол № 32 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 Симонов Максим Викторович, 18 декабря 1995 года рождения, в 2020 году окончил 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». С 2022 года по настоящее время обучается в аспирантуре в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства

здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Диссертация выполнена в пульмонологическом отделении и лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители - доктор медицинских наук, Симонова Ольга Игоревна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пульмонологическое отделение, заведующая; доктор биологических наук, Савостьянов Кирилл Викторович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медико-генетический центр, начальник.

Официальные оппоненты:

1. Ильенкова Наталья Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом ПО, заведующая;

2. Зинченко Рена Абульфазовна – заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория генетической эпидемиологии, заведующая, заместитель директора по научно-клинической работе;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзывы содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, в своем положительном

заключении, подписанном Леднёвой Верой Сергеевной, доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии; Курбатовым Сергеем Александровичем , кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины указала, что диссертационная работа Симонова Максима Викторовича 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 различным субъектов Северо-Кавказского федерального округа, что имеет важное теоретическое и практическое значение. Отзыв вопросов и замечаний не содержит.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик» (Симонов М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., и др. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):389-406) отражены результаты молекулярно-генетического исследований в двух субъектах Северного Кавказа, изучены их генотип-фенотипические корреляции. Авторский вклад – 90%. В статье «Особенности нутритивного статуса детей с муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа» (Соколов И., Симонов М.В., Симонова О.И., и др. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(3):79-87) отражены результаты различной степени панкреатической недостаточности у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, показано число и доля пациентов с нарушением нутритивного статуса, описаны наиболее частые патогенные варианты гена *CFTR*. Авторский вклад – 85%. В статье «Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа» (Симонов М.В., Симонова О.И.,

Лазарева А.В., и др. Российский педиатрический журнал. 2025;28(1):13-22) отражены результаты микробиологического исследования детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, установлены закономерности биоразнообразия микробиоты дыхательных путей, описаны наиболее частые патогенные варианты гена *CFTR*. Авторский вклад – 89%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

д.м.н., профессора, главного научного сотрудника лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Каширской Н. Ю.; к.м.н., ведущего научного сотрудника бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» Донникова М.Ю.; к.м.н., заведующего педиатрическим отделением РДКБ – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Семыкина С.Ю. Отзывы положительные, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научными интересами в области педиатрии и детской пульмонологии, генетики. Оппоненты имеют авторитет в профессиональных кругах и публикации по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры педиатрии и научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, специалистов пульмонологов, педиатров и генетиков, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященные муковисцидозу. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан протокол терапевтического ведения детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа;

предложены оптимизированный алгоритм молекулярно-генетического исследования для детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа и протокол их терапевтического ведения;

доказана особенность клинических проявлений и спектра патогенных вариантов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа;

введено в клиническую практику раннее назначение солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации, молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени для мажорных вариантов гена *CFTR* и назначение патогенетической терапии с возраста 2-х лет с установленными для данной терапии патогенными вариантами гена *CFTR* для детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая частота электролитных нарушений, не связанных с патогенными вариантами гена *CFTR* у пациентов из Чеченской (преимущественно), Карачаево-Черкесской, Ингушской и Дагестанской Республик, и других фенотипический особенностей, что позволяет улучшить прогноз заболевания и профилактировать различные осложнения муковисцидоза. Установленная частота мажорных вариантов гена *CFTR* в Чеченской, в Карачаево-Черкесской, в Республики Ингушетия, в Республики Северная Осетия-Алания и в Кабардино-Балкарской Республики, позволяет определить молекулярно-генетическую причину заболевания при диагностике этих вариантов в данных субъектах Северного Кавказа с вероятностью 92,3%, 78,5%, 100%, 77,8% и 60% соответственно;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс лабораторных, инструментальных, клинических, аналитических и математико-статистических методов;

изложены результаты молекулярно-генетического исследования, с анализом генотип-фенотипических корреляций, а также результатов эффективности патогенетической терапии препаратом «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор»;

раскрыты проблемы, ограничивающие назначение патогенетической терапии, которые приводят к низкому числу пациентов, получающих современные методы лечения;

изучены клинические и молекулярно-генетические особенности муковисцидоза, генотип-фенотипические корреляции, коморбидные состояния, а также возможности применения патогенетической терапии у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа;

проведена модернизация диагностического и терапевтического подхода у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

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

разработаны и внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в работу педиатрического отделения РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и пульмонологического отделения ГБУ «РДКБ ИМ. Е. П. Глинки» рекомендации по молекулярно-генетической диагностике и ведению детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа;

определено число детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, которым показано назначение патогенетической терапии;

создан комплексный подход к диагностике и лечению детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, с учетом выявленных фенотипических и молекулярно-генетических особенностей;

представлены практические рекомендации по совершенствованию молекулярно-генетической диагностики для пациентов с подозрением на муковисцидоз и лечению детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы был разработан понятный и четко сформулированный дизайн исследования, использованы современные методы диагностики муковисцидоза, которые соответствуют поставленным в диссертационной работе целям и задачам. Основные положения диссертации, научная новизна, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточной выборке пациентов, подкреплены убедительными данными анализа, полученными и интерпретированными с использованием современных методов статистического анализа;

теория диссертационного исследования базируется на данных и фактах, опубликованных в отечественной литературе, полученных в ходе молекулярно-генетической диагностики и изучению фенотипа пациентов с муковисцидозом из различных популяционных групп Российской Федерации, а также о возможностях применения и эффективности патогенетической терапии, в том числе лекарственным препаратом «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор»;

идея изучения особенностей спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* и клинической картины у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа **базируется** на международном опыте определения генотипа и фенотипа в определенных популяциях, изучении их генотип-фенотипических корреляций в пользу ускоренной постановки диагноза, увеличения продолжительности жизни таких больных и увеличению числа пациентов, получающих современные методы лечения;

использованы ранее полученные данные отечественных и зарубежных авторов об эффективности лекарственного препарата «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор» и отечественных авторах о характеристике вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* больных муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа;

установлено качественное совпадение авторских результатов, подтверждающих эффективность патогенетической терапии у российских пациентов с муковисцидозом, с опубликованными в независимых отечественных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0. В диссертационной работе применялись методы описательной статистики, оценка статистической значимости, корреляционный анализ. Для качественных (категориальных) показателей, с целью определения наличия или отсутствия связи между двумя категориальными переменными, применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения двух групп по нормально распределенному количественному показателю (согласно результатам критерия Шапиро – Уилка) использовался t-критерий Стьюдента. При ненормальном вероятностном распределении, применялся U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались измерения между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии в исследовательской работе на всех ее этапах: в анализе зарубежной и отечественной литературы, формулировании цели и задач исследования, ведении пациентов и назначении им лабораторных и инструментальных методов исследования, поиск пациентов с муковисцидозом, относящиеся к этнографии Северного Кавказа, участии в научно-практических конференциях, формировании электронной базы данных, анализе полученных результатов и ее статистической обработке, оптимизации молекулярно-генетического исследования и разработке терапевтического ведения пациентов, методических подходов и их выполнении, внедрении в клиническую практику разработанных и оптимизированных рекомендаций, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Симонов Максим Викторович аргументированно ответил на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 28.08.2025 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию медицинской помощи детям с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, имеющей важное значение для развития отечественной

педиатрии и генетики, присудить Симонову Максиму Викторовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 докторов наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 24, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Зоркин Сергей Николаевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"29" августа 2025 г.