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 06.10.2026 г № 18

О присуждении Комаровой Алине Дмитриевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки) принята к защите 14 июля 2026 года, протокол №15 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 № 412/нк от 29.05.2026.

Соискатель Комарова Алина Дмитриевна, 7 октября 1996 года рождения, в 2020 году окончила ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия». В период выполнения диссертации работала младшим научным сотрудником лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, в настоящее время работает в должности врача-педиатра и врача-

гастроэнтеролога в гастроэнтерологическом отделении в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Научные руководители - доктор медицинских наук, профессор, Потапов Александр Сергеевич, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр воспалительных заболеваний кишечника у детей, начальник; доктор биологических наук, доцент Савостьянов Кирилл Викторович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медико-генетический центр, лаборатория медицинской геномики, начальник, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Строкова Татьяна Викторовна - доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, заведующая;

2. Рыжкова Оксана Петровна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория молекулярно-генетической диагностики 3, заведующая, кафедра молекулярной генетики и биоинформатики, доцент;

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

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, в своем положительном заключении, подписанном Лавровой Аллой Евгеньевной, доктором медицинских наук, директором института педиатрии Университетской клиники; Федуловой Эльвирой Николаевной, доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, Удаловой Ольгой Васильевной, кандидатом медицинских наук, врачом-генетиком, ассистентом кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова указала, что диссертационная работа Комаровой А.Д. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача – усовершенствование диагностики и мониторинга болезни Вильсона-Коновалова у детей на основе изучения возрастных, генетических и патогенетических особенностей. Отзыв замечаний не содержит, содержит вопрос.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 18 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Диагностические шкалы болезни Вильсона– Коновалова у детей: ограничения и пути оптимизации» (Комарова А.Д., Потапов А.С., Курбатова О.В., и др. Вопросы детской диетологии. 2025; 23(3): 13–23) отражены возрастные особенности клинического течения заболевания у детей, определена информативность диагностических балльных шкал без учета данных молекулярно-генетического исследования. Авторский вклад – 90%. В статье «Болезнь Вильсона-Коновалова в педиатрической практике: молекулярно-генетические особенности, взаимосвязи генотипа и фенотипа» (Комарова А.Д., Савостьянов К.В., Потапов А.С. и др. Медицинская генетика. 2026; 25(2): 33-44) представлен спектр и вариантов гена *ATP7B* у российских детей с болезнью Вильсона–Коновалова, установлены взаимосвязи между генотипом и фенотипом заболевания. Авторский вклад – 85%. В статье «Сывороточные маркеры фиброза печени TGF-β, PDGF,

CTGF и VEGF при болезни Вильсона – Коновалова у детей» (Комарова А.Д., Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б. и др. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 3: 5–11) представлены изменения концентраций профибротических цитокинов при болезни Вильсона–Коновалова на различных стадиях фиброза и обоснована перспективность их использования в качестве неинвазивных маркеров его мониторинга. Авторский вклад – 88%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

д.м.н., доцента, заведующей кафедрой детских болезней ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского» Боковой Т.А.; д.м.н., профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии №2 Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Бельмера С.В.; д.м.н., доцента, первого заместителя директора, заведующей кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ Н.П. Бочкова» Щагиной О. А. Отзывы положительные, замечаний не содержат, в отзыве Щагиной О.А. содержится 2 вопроса.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научной специализацией в области педиатрии и генетики в изучении наследственных болезней обмена, а также признанием в профессиональном сообществе и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации учитывал наличие в ней клинических и научных подразделений, обладающих компетенциями в области диагностики и лечения редких наследственных болезней у детей, а также профильных специалистов (педиатров, гастроэнтерологов, генетиков), ведущих активную исследовательскую деятельность и имеющих публикации, посвященные изучению наследственных болезней обмена. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан дифференцированный по возрасту подход к диагностике болезни Вильсона–Коновалова (БВК) у детей с использованием балльных шкал,

позволяющий повысить эффективность первичного отбора пациентов для дальнейшего обследования;

предложен алгоритм молекулярно-генетической диагностики заболевания, основанный на поэтапном применении генетических методов исследования для повышения выявляемости БВК у детей;

доказана зависимость клинических проявлений и тяжести течения БВК у детей от возраста пациента и характера генетического дефекта, а также установлена диагностическая ценность различных лабораторных методов;

введены персонализированные подходы к диагностике БВК у детей, основанные на комплексной оценке возраста, данных клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что возраст пациентов влияет на клинический фенотип БВК и информативность методов диагностики, варианты гена *ATP7B*, приводящие к укорочению кодируемого белка, ассоциированы с ранним дебютом заболевания и уровнем церулоплазмина, профибротические цитокины отражают процессы ремоделирования печёночной ткани, что расширяет представление о патогенезе БВК и создаёт основу для совершенствования диагностики заболевания и мониторинга его осложнений в детском возрасте;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован методологический комплекс, объединяющий библиографический анализ, клинико-лабораторное, инструментальное и молекулярно-генетическое обследования, а также математико-статистическую обработку полученных данных;

изложены доказательства ограниченной информативности отдельных методов диагностики и балльных шкал без проведения генетического тестирования, что обосновывает целесообразность рутинного применения генетического исследования в педиатрической практике в качестве ключевого диагностического инструмента;

раскрыта проблема комплексного влияния клинических, молекулярно-генетических и иммунологических факторов на течение и диагностику БВК у детей, а также на процессы фиброзирования печени;

изучены особенности клинического течения и информативность методов диагностики БВК у детей, определены факторы, влияющие на них: цирроз печени, поражение нервной системы формируются по мере взросления пациента, уровень церулоплазмин не зависит от возраста пациентов и формы болезни, в тоже время экскреция меди с мочой и проба с Д-пеницилламином являются возраст-зависимыми методами. Определена роль цитокинов в процессе фиброзирования печени, показана перспективность определения TGF-β для оценки эффективности терапии.

проведена модернизация клинического и молекулярно-генетического алгоритма диагностики БВК у детей, что позволяет обеспечить повышение выявляемости заболевания, сокращение сроков верификации диагноза и оптимизацию тактики ведения пациентов педиатрического профиля.

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

разработаны и внедрены оптимизированные алгоритмы клинической и генетической диагностики заболевания в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения и Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, гастроэнтерологического отделения ГБУЗ города Москвы «МДКБ ДЗМ», гастроэнтерологического отделения НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, а также в педагогический процесс кафедры детских болезней ГБУЗ Московской области «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»;

определены пороговые значения церулоплазмина, суточной экскреции меди с мочой и пробы с Д-пеницилламином, позволяющие на ранних этапах без инвазивных вмешательств идентифицировать пациентов с БВК и своевременно направлять их на генетическое обследование;

создан комплексный подход к клинической и генетической диагностике БВК у детей, способствующий раннему выявлению заболевания, оптимизации маршрутизации пациентов и персонализации подхода к их ведению;

представлены рекомендации по повышению качества помощи детям с БВК, направленное на раннюю диагностику и предотвращение инвалидизации в детском возрасте.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

исследование выполнено в дизайне одноцентрового ретроспективно-проспективного когортного анализа, в полной мере отвечающего поставленным цели и задачам; надежность статистических результатов обеспечивается достаточным объемом выборки (193 ребенка: 104 пациента с БВК и 89 детей группы контроля), сравниваемые группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам;

теория проведенного исследования основывается на опубликованных международных научных данных об этиологических и патофизиологических механизмах обмена меди, фиброзирования печеночной ткани, современных подходах к диагностике БВК;

идея об оптимизации подходов к диагностике БВК у детей **базируется** на мировом опыте приоритетного применения молекулярно-генетических методов для верификации заболевания и минимизации инвазивных вмешательств;

использованы данные зарубежных исследований о генетической структуре, вариантов клинического течении БВК и методах его диагностики;

установлено качественное соответствие авторских результатов о зависимости информативности методов диагностики от возраста пациентов, спектре вариантов в гене *ATP7B* и генотип-фенотипических взаимосвязях с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки информации с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Обоснованность статистических выводов обеспечена современными методами статистики, включающими критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова,

Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, χ^2 Пирсона, Уилкоксона, точный критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также ROC-анализ.

Личный вклад заключается в самостоятельном выполнении ключевых этапов работы, включая определение цели и задач, разработку дизайна исследования, анализ литературы, формирование выборки пациентов, создание и ведение базы данных, проведение иммуноферментного анализа и молекулярно-генетического исследования с интерпретацией их результатов, статистическую обработку данных, написание научных статей и представление материалов на конференциях всероссийского и международного уровня.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Комарова Алина Дмитриевна дала полные и аргументированные ответы на все вопросы, заданные в ходе заседания.

На заседании 06.10.2026 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики при болезни Вильсона-Коновалова у детей, прогнозированию ее течения и оценке эффективности терапии, основанных на установленных клинических, молекулярно-генетических и иммунологических характеристиках, имеющих существенное значение для развития отечественной педиатрии, детской гастроэнтерологии и медицинской генетики, присудить Комаровой Алине Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 33 человек, из них 15 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 докторов наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 33, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"07" октября 2026 г.