

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры педиатрии Медицинского института

Диссертация «Немуковисцидозные генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей: эпидемиология, генетика, клиничко-лабораторная характеристика и исходы» по специальности 3.1.21. «Педиатрия»; 1.5.7. «Генетика» выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института РУДН.

Стрельникова Валерия Алексеевна, 1994 года рождения, в 2020 году окончила педиатрический факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия», 2020-2022 гг. проходила ординатуру на кафедре Педиатрии медицинского факультета Российского Университета дружбы народов.

В 2022 году зачислена в аспирантуру для подготовки и защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук на кафедру педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по специальности 3.1.21. «педиатрия»; 1.5.7 – «генетика». В настоящее время работает ассистентом кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы».

В настоящее время работает ассистентом кафедры педиатрии РУДН.

Диссертация выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор биологических наук, начальник медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России Савостьянов Кирилл Викторович.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2025 году в Российском университете дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании кафедры педиатрии медицинского факультета Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, протокол № 3 от 18 октября 2022 г.

Изменена: Немуковисцидозные генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей: эпидемиология, генетика, клиничко-лабораторная характеристика и исходы. 16 мая 2024г. Протокол № 0301-08/09.

При обсуждении диссертационного исследования с положительной оценкой выступили: доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого Московского государственного Медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук Турина Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Бойцова Евгения Викторовна, заведующая лабораторией неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, доктор медицинских наук Давыдова Ирина Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Асанов Алий Юрьевич.

Оценка выполненной соискателем работы.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертация Стрельниковой Валерии Алексеевны представляет собой самостоятельное, полное научное исследование, выполненное на высоком уровне, отличается актуальностью и научной новизной, имеет практическую значимость в педиатрической и пульмонологической практике.

Личное участие соискателя в получении результатов.

Все этапы диссертационной работы были осуществлены с активным участием автора, включая в себя обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, разработку структуры работы, а также сбор анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, проведении молекулярно-генетических исследований и их анализ. Автор самостоятельно проводила высокоскоростную видеомикроскопию ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта с оценкой подвижности и паттерна ресничек при диагностике первичной цилиарной дискинезии или при наличии подозрений на данное заболевание. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах и внедрены в практическую деятельность лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Материалы диссертации используются в лекциях

и практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями системы непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы. Автором была выполнена статистическая обработка полученных данных с их последующей интерпретацией.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Диссертация является подробным и аргументированным исследованием, выводы представляются убедительными. Достоверность результатов обеспечивается рассмотрением разнообразного материала, использованием современной методики исследования, адаптированной к задачам и материалу, опорой на научные достижения.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что в изученной группе пациентов с немуковисцидозными хроническими заболеваниями легких детского возраста были обнаружены характерные клинические симптомы, оценены исходы, а также определены частоты аллелей у детей с первичной цилиарной дискинезией, синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» и врожденным дефицитом сурфактантного протеина С в России.

Впервые в мире в группе из 31 пациента с генетически подтвержденной первичной цилиарной дискинезией было выявлено 25 (60%) не описанных ранее генетических вариантов: *DRC1* (c.155+4A>G); *DNAH11* (c.4360_4361delinsTT, p.E1454L; c.8501T>C, p.M2834T; c.6017dup, p.E2007Gfs*16; c.6831_6833del, p.N2277del; c.11615G>A, p.W3872*; c.2966G>A, p.R989Q; c.2824C>A, p.P942T); *DNAH5* (c.13604_13609del, p.V4535_Y4536del; c.3599-2A>G; c.10420-2A>G; c.5648G>C, p.R1883P; c.9897+4C>T; c.11212-4A>G; c.6731A>T, p.K2244M); *DNAH9* (c.2016G>C, p.E672D; c.12218A>C, p.N4073T); *DNAAF1* (c.750_753dup, p.L252Efs*13; c.1016_1019del, p.E339Vfs*7); *CCDC40* (c.2851C>T, p.Q951*); *SPAG1* (c.1223_1236dup, p.G413Rfs*41); *HYDIN* (c.2170A>G, p.N724D); *ODAD4* (c.704dup, p.H235Qfs*48); *OFD1* (c.2674C>T, p.Q892*); *DNAAF4* (c.123+2T>G). Впервые в России представлено первое клиническое наблюдение пациента с двумя цилиопатиями в результате патогенного варианта гена *OFD1*, ответственного за развитие как синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля II типа, так и ПЦД. Выявлены генотип-фенотипические корреляции у детей с первичной цилиарной дискинезией. Установлена манифестация ПЦД в неонатальном периоде у большинства пациентов.

Впервые в России обобщены данные о 10 детях с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» и описана характеристика микроаномалий развития у наблюдавшихся пациентов. Впервые в России в группе пациентов с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» установлены уникальные респираторные проявления, такие как бронхоэктазы и хронический пневмонит у младенцев, подтвержденный биопсией легких. Впервые в мире описаны варианты c.943_980delinsTGCAGCCTA, p.(His315Cysfs*114); c.221dup, p.(Gln75Profs*364); c.463+5G>A; c.313dup, p.(Val105Glyfs*334); c.308del. p.

(*Ala103Glyfs*22*) в гене *NKX2-1*. Впервые описана у пациента коморбидность СМЛЦЖ с бронхиальной астмой и ювенильным анкилозирующим спондилитом, HLA-B27 не ассоциированным, двусторонним сакроилеитом с поражением периферических суставов (полиартрит), хроническим небактериальным многоочаговым остеомиелитом.

Впервые в России обобщены данные о 7 детях с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С. Впервые в мире описаны варианты *c.325-2A>C*; *c.563T>C*, *p. (Leu188Pro)*; *c.465_466dup*, *p. (Val156Glyfs*31)* в гене *SFTPC*.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что Установлена крайне низкая доля пациентов с первичной цилиарной дискинезией и синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в структуре госпитализаций многопрофильного стационара и распространенность, что подтверждает их статус редких заболеваний, требующих специализированных подходов к диагностике и лечению.

Выявлены генетические варианты, ответственные за развитие первичной цилиарной дискинезии, синдрома «мозг–легкие–щитовидная железа», врожденного дефицита сурфактантного протеина не описанные ранее, что обогащает базу данных о молекулярных основах редких синдромов и способствует разработке их классификации.

У пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» выявлен комплекс краниофациальных дисморфий (долихоцефалия, гипертелоризм, дисплазия ушных раковин) и аномалий кистей (арахнодактилия, фетальные подушечки), что может служить дополнительным диагностическим критерием при подозрении на генетические синдромы.

Разработан алгоритм, включающий клинические и генетические методы, который позволяет сократить время верификации диагноза и снизить риск диагностических ошибок.

Установлено, что при наличии проявлений интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) генетическое обследование для определения вариантов в генах *NKX2-1*, *SFTPC* позволяет установить диагноз, не прибегая к выполнению биопсии легких.

Ценность научных работ аспиранта заключается в том, что сформулированные идеи подтверждают актуальность, значимость и перспективность выбранного направления исследования и полученных результатов и выводов.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание диссертационной работы и её результатов отражено в 10 научных работах автора, из которых 9 статьи – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией / Овсянников Д.Ю.,

Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А.// Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 12-19. **(ВАК)**

2. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии / Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Озерская И.В., Цверава А.Г., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Стрельникова В.А., Ахмина Н.И., Булдаков И.А., Пушко Л.В., Горев В.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 107-114. **(ВАК)**

3. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования / Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Буянова Г.В., Вайнштейн Н.П., Волчихин М.В., Гируцкая И.В., Давыдова И.В., Жакота Д.А., Коваленко И.В., Король К.Д., Кузнецова А.А., Крушельницкий А.А., Малахов А.Б., Малютина Л.В., Мамаева Е.А., Маршалкина Т.В. и др.// Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 22-31. **(ВАК)**

4. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля II типа вследствие мутации гена OFD1 / Стрельникова В.А., Цверава А.Г., Овсянников Д.Ю., Жекайте Е.К., Кондакова О.Б., Бережанский П.В., Савостьянов К.В., Горев В.В., Айрапетян М.А., Топилин О.Г. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 259-265. **(ВАК)**

5. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Щагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 198-209. **(ВАК)**

6. Интерстициальные заболевания легких у детей: современная классификация, алгоритм диагностики, общие подходы к терапии / Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Петрайкина Е.С., Гитинов Ш.А., Бойцова Е.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. № 5. – С. 103-115. **(ВАК)**

7. Сложность диагностики дисфункций системы сурфактанта у детей / Стрельникова В. А. // Тезисы XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" и XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии", Сочи, 08–11 сентября 2023 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. – С. 86-87.

8. НКХ2-1-обусловленное расстройство - синдром «мозг-лёгкие-щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования / Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Кондакова О.Б., Кузенкова Л.М., Гитинов Ш.А., Гируцкая И.В., Горев В.В., Жесткова М.А., Кравченко Н.Е., Мамаева Е.А., Межинский С.С., Николишин А.Н., Орлов А.В., Пушков А.А., Судакова О.В., Суетина О.А., Цверава А.Г., Афуков И.И., Черкасова С.В., Савостьянов К.В. и др.// Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 14-28. **(ВАК)**

9. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика / Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушков А.А., Айрапетян М.И., Брагина Е.Е., Булышко С.А., Воронкова А.Ю., Горев В.В., Григориадис Н.К., Гутырчик Т.А., Деева Е.В., Жилина С.В., Карпенко М.А., Колганова Н.И., Кондакова О.Б., Лаберко Е.Л., Малышев О.Г., Нафанаилова Э.А., Реминная А.С., Симонова О.И. и др. // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3. – С. 280-288.- **(ВАК)**

10. Интерстициальные заболевания развивающихся легких / Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Карпенко М.А., Жесткова М.А., Макаренко Е.В., Алексеева О.В., Стрельникова В.А., Давыдов И.С. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 1(43). – С. 37-46. **(ВАК)**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2022), XXI Ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022), XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023), Конгрессе «5П Медицина» (Москва, 2023), XI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2023), XVI Национальном конгрессе «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» (Москва, 2023), III Конференции «Легочная гипертензия у детей. Пути обеспечения высокого качества жизни» (Москва, 2023), VII Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!» (Санкт-Петербург, 2023), XII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Москва, 2023), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Тюриня (Москва, 2023), Юбилейной научно-практической конференции «120 лет на страже здоровья детей и подростков» (Москва, 2023), IX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023), XVI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2023), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ОРФА-ДА. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Москва, 2023), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии» (Нижний Новгород, 2023), V Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (Москва, 2024), I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием (Санкт-Петербург, 2024), Уральской научно-практической конференции с международным участием

«Заболевания органов дыхания у детей и коморбидные состояния» (Пермь, 2024), XIII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Владимир, 2024), V Всероссийской научно-практической конференции «Инфектология» (Москва, 2024).

Соответствие паспорту научной специальности.

По своему содержанию представленное диссертационное исследование полностью соответствует паспорту научным специальностям 3.1.21. - «Педиатрия»; 1.5.7. - «Генетика» группа научных специальностей - клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности.

Текст диссертации был проверен на использование некорректных заимствований. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Стрельниковой Валерии Алексеевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. - «Педиатрия»; 1.5.7. - «Генетика».

Заключение принято на заседании кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

Присутствовало на заседании 10 чел.

Результаты голосования: «за» – 10 чел., «против» – 0, «воздержалось» – 0, протокол № 12 от 24.06.2025 года.

Председательствующий на заседании:
Доцент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
кандидат медицинских наук, доцент

 И.В. Кршеминская

Подпись Кршеминской И.В. удостоверяю.
Учёный секретарь Учёного совета
Медицинского института РУДН

24.06.2025 г.

