

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Стрельниковой Валерии Алексеевны на тему «Немуковисцидозные генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей: эпидемиология, генетика, клиничко-лабораторная характеристика и исходы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика

### **Актуальность темы исследования**

Исследовательская работа Стрельниковой Валерии Алексеевны посвящена изучению генетических особенностей редких немукковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей. К числу таких заболеваний относятся первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ) и врожденный дефицит сурфактантного протеина С (ВДСПС).

Эффективность своевременных диагностических подходов ПЦД, СМЛЩЖ и ВДСПС, в существенной степени определяющих эффективность терапии и прогноз заболевания, в значительной мере определяется использованием современных молекулярно-генетических методов. Вместе с тем их внедрение в ежедневную практику сдерживается отсутствием четких показаний, недостаточным знанием частоты и спектра мутаций, а также особенностей гено-фенотипических корреляций у российских пациентов.

В рамках диссертационного исследования Стрельниковой В.А. впервые на репрезентативной когорте российских детей проведен комплексный анализ эпидемиологии, клиничко-лабораторных, инструментальных, генеалогических и молекулярно-генетических характеристик трех редких генетически детерминированных хронических заболеваний легких.

Кроме того, работа имеет важное эпидемиологическое значение: впервые оценена частота ПЦД и СМЛЩЖ в крупнейшем многопрофильном стационаре Москвы и эпидемиология заболеваний в субъектах Российской Федерации, что может служить основой для планирования

специализированной медицинской помощи. Разработанный автором алгоритм диагностики уже внедрен в практику. Актуальность исследования обосновывается высокой медико-социальной значимостью данной патологии и необходимостью создания системы ранней диагностики, профилактики, разработки персонализированных подходов терапии.

Таким образом, в рамках диссертационной работы Стрельниковой Валерии Алексеевны исследованы актуальные вопросы медицинской генетики и детской пульмонологии.

### **Достоверность и новизна диссертации**

Достоверность полученных результатов, сформулированных в диссертационной работе, обеспечивается достаточным объемом выборки пациентов, применением современных методов исследования (полноэкзомное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру, видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия, лучевые методы), а также корректной статистической обработкой данных. Результаты работы прошли апробацию и получили положительную оценку на ведущих российских конференциях, что свидетельствует об их достоверности и научной ценности.

В результате проведенной работы впервые идентифицированы 25 ранее не описанных вариантов, приводящих к развитию ПЦД, 5 вариантов – при СМЛЩЖ и 3 варианта – при ВДСПС. Впервые в России обобщены данные о 10 детях с СМЛЩЖ, описаны краниофациальные дисморфии и уникальные респираторные проявления (бронхоэктазы, хронический пневмонит младенцев). Впервые выявлены статистически значимые генотип-фенотипические корреляции у пациентов с ПЦД, в том числе ассоциация LOF-вариантов с отсутствием двигательной активности ресничек и неонатальной респираторной поддержкой, а также связь мутаций в гене *DNAH11* с редкими бронхитами, ранней диагностикой и зеркальным расположением внутренних органов.

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

Проведенное исследование основано на значительном массиве полученных в процессе работы первичных клинических и лабораторно-инструментальных данных и их всестороннем анализе. Выводы, научные положения и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и являются обоснованными.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Результаты диссертационной работы Валерии Алексеевны Стрельниковой значимо расширяют представления о клинико-генетических особенностях, эпидемиологии и исходах немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей – ПЦД, СМЛЩЖ и ВДСПС. Полученные данные о спектре и частоте генетических вариантов у российских пациентов позволяют усовершенствовать имеющиеся диагностические панели и обогащают базы данных о молекулярных основах редких заболеваний. Разработанные в работе практические рекомендации и алгоритм диагностики внедрены в практику ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» и ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты исследования опубликованы в 10 печатных работах, в том числе в 9 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (5 из них индексируются в Scopus).

**Содержание автореферата** в полной мере отражает основные положения диссертационного исследования: обоснование актуальности исследования,

его цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты, выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных по теме диссертации.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к научному содержанию работы, ее оформлению, полученным результатам и сформированным выводам нет. В тексте рукописи встречаются неудачные формулировки (например, «внутригоспитальная распространенность») и неточности стилистического характера. Однако содержательных недостатков, снижающих общую положительную оценку выполненного исследования, в работе не обнаружено.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Стрельниковой Валерии Алексеевны на тему «Немуковисцидозные генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей: эпидемиология, генетика, клиничко-лабораторная характеристика и исходы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи: комплексная оценка результатов клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических исследований первичной цилиарной дискинезии, синдрома «мозг–легкие–щитовидная железа», врожденного дефицита сурфактантного протеина С у российских детей. Полученные данные помимо теоретического интереса (определения относительных частот и спектра патогенных вариантов) приобретают важное значение для оптимизации диагностических алгоритмов, лечебных мероприятий и при медико-генетическом консультировании пациентов с немуюковисцидозными хроническими заболеваниями легких у детей. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Стрельникова Валерия Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика.

### Официальный оппонент:

Профессор кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий  
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор *03.00.15 - Генетика* Алий Юрьевич Асанов  
*03.00.15 - Генетика*

Личную подпись доктора медицинских наук, профессора Асанова А.Ю. заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский  
Университет)

д.м.н., профессор *Воскресенская* Ольга Николаевна Воскресенская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д 8, стр.2

Телефон: +7(495) 609-14-00

E-mail: [rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru)