

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.С. ТУРГЕНЕВА»
(ОГУ им. И.С.Тургенева)

№ _____

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Снимщиковой Ирины Анатольевны на диссертационную работу Черемохина Д.А. на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы диссертационной работы. Проблема первичных иммунодефицитов на сегодняшний день остается одним из важнейших вопросов современной клинической иммунологии. В последние десятилетия отмечается бурное развитие данного направления в виду совершенствования методом молекулярной диагностики. По одним из последних данных первичные иммунодефициты касаются 1-2% населения Земли. Более того, известно, что в большинстве случаев врожденные ошибки иммунитета остаются недиагностированными, поскольку чаще всего они маскируются под проявления разнообразной патологии с вовлечением различных систем организма, которая на самом деле может являться следствием первичного иммунодефицита, не исключением являются и врожденные пороки сердца. Применение патогенетически обоснованной терапии позволит избежать фатальных последствий данной

наследственной патологии, однако лишь при условии попадания в период «окна возможностей», для чего необходимо иметь ряд диагностических маркеров, которые возможно использовать в первые дни жизни пациента.

Ввиду вышеизложенного, диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича является актуальной с научной и практической точки зрения. В рассматриваемой работе представлены аналитические данные, раскрывающие фенотипические особенности первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца, а также оценка информативности методов молекулярной генетики для диагностики иммунозависимой патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Анализ современных источников литературы, достаточный объем исследования, адекватные поставленным задачам подходы, применение современных методов лабораторного исследования, соответствие дизайна цели и задачам, а также тщательный анализ полученных результатов, позволяют признать обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Используемые в диссертации экспериментальные подходы и методы исследования базируются на известных и проверяемых фактах. Положения, выносимые на защиту, выводы диссертации, определенные результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов и обоснованность выводов базируется на соответствии проведенного исследования, выполненного в соответствии с планом работы, основным принципам доказательной медицины, достаточном объеме исследований, корректной статистической обработке данных, в том числе с помощью непараметрических методов статистики, применяемых для малых выборок, с использованием

современных программ статистического анализа. В ходе исследования автор корректно использовал лабораторные методы, методы статистической обработки и логического обоснования полученных результатов и выводов. Это позволило получать новые научные данные.

В частности, впервые проанализированы летальные случаи детей Свердловской области с врожденными пороками сердца, ассоциированными с первичными иммунодефицитами в генетическом, фенотипическом и статистическом аспектах.

Впервые проведено ретроспективное определение количества эксцизионных рекомбинационных колец наивных Т- и В-лимфоцитов в сухих пятнах крови в группе детей с первичными иммунодефицитами, ассоциированными с врожденными пороками сердца.

Впервые проведена оценка информативности молекулярно-генетических методов диагностики у детей с врожденными пороками сердца, ассоциированными с первичными иммунодефицитами.

Впервые описан спектр врожденных пороков сердца в структуре летальности детей с первичными иммунодефицитами в Свердловской области.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Научная ценность результатов диссертационного исследования определяется прежде всего тем, что детально и комплексно проанализированы клинические случаи первичных иммунодефицитов с врожденным пороками сердца, а также определена роль врожденных ошибок иммунитета в структуре детской смертности. Полученные данные позволяют расширить современные представления о ряде общих механизмов иммунозависимых болезней, а также патогенетически обоснованно дополнить список перспективных фенотипических признаков для диагностики врожденной иммунной патологии. Теоретические положения, сформулированные в ходе исследования, внедрены в программу обучения аспирантов ФГБУН Институт иммунологии и

физиологии УрО РАН в рамках специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология.

Работа Черемохина Д.А. имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, которое нашло применение в региональных учреждениях здравоохранения – ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» и ГАУЗ СО «Клинико-диагностический «Охрана здоровья матери и ребенка», в работы которых внедрены результаты диссертационного исследования.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные данные могут служить теоретическим базисом для дальнейшей разработки патогенетически обоснованных и направленных схем курации пациентов с первичными иммунодефицитами, осложненными врожденными пороками сердца. Предложенный автором диагностический алгоритм нуждается в дальнейшей апробации на клинических этапах обследования с внесением в протоколы терапии данной группы заболевания.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Черемохина Д.А. носит целостный и завершенный характер. Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, общего заключения, выводов, списка использованной литературы и списка сокращений. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 8 таблицами, представлены 6 клинических примеров. Список литературы включает 218 источников, большинство из которых – зарубежные.

Во *введении* автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель работы, ставит конкретные задачи для ее реализации, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, коротко описывает методологию, обозначает ключевые положения, выносимые на защиту, также представлены сведения о личном вкладе автора, публикациях по теме исследования.

Обзор литературы содержит актуальные сведения по изучаемой проблеме. Подробно представлены имеющиеся в литературе данные о современных подходах к классификации и диагностике врожденных ошибок иммунитета, отдельно представлены аспекты взаимосвязи первичных иммунодефицитов и врожденных пороков сердца. Достоинствами обзора литературы является его четкое структурирование, логическая последовательность и ясность изложения.

Во *второй главе* автор рассматривает методические вопросы исследования. Автором выполнен анализ 271 случая детей, в том числе с летальными исходами, дети с подтвержденной аномалией критического региона 22 хромосомы, а также образцы сухой крови условно здоровых детей, сформировавших группу сравнения. Организация и проведение аналитических и экспериментальных исследований соответствовали этическим принципам.

Дизайн исследования выстроен автором с соблюдением логики этапности научной работы. Автором использован ряд высокотехнологичных лабораторных методов, в работе проведена статистическая обработка полученных данных с выбором непараметрических критериев, рекомендуемых для сравнения малых выборок. Все представленные методы адекватны поставленным задачам, не вызывают сомнений с точки зрения достоверности полученных результатов.

В *третьей главе* «Врожденные ошибки иммунитета в структуре ранней детской смертности в Свердловской области» Черемохин Д.А. рассматривает вопросы распространения первичных иммунодефицитов в Свердловской области и их роль в структуре детской смертности. В частности, определена частота встречаемости отдельных нозологических форм врожденных ошибок иммунитета в различных группах детей по степени недоношенности, представлены ключевые проявления

иммунозависимой патологии, способствовавшие диагностике врожденного иммунодефицита.

В четвертой главе представлены результаты исследования влияния гестационного возраста на Т- и В-клеточные параметры иммунной системы. Показано, что маркеры наивных Т-клеток – TREC, демонстрируют положительную зависимость от этапа развития плода в виду нарастающей активности тимуса в процессе роста и развития ребенка. Также определены референсные интервалы для молекул TREC и KREC, оценена их информативность для детей с иммунозависимой патологией, ассоциированной с врожденными пороками сердца.

Пятая глава посвящена описательным статистикам фенотипических проявлений аномалий 22q11.2. Показана вариативность и непостоянность классических признаков синдрома делеции, а также описаны редчайшие случаи аномалий данного региона нестандартного размера.

Обобщенный анализ полученных результатов приведен в заключении, которое характеризуется стилистической выдержанностью. Обращает на себя внимание стремление автора не просто перечислить и обсудить собственные результаты, но и представить вниманию цельную и обобщенную картину проявлений первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца, объединенных единым патогенетическим процессом.

Выводы отражают основные результаты исследования, и в полной мере раскрывают поставленные перед автором задачи.

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, PubMed), 1 – монография, 2 – в материалах конференций. Публикации автора имеют научную ценность и полностью отражают содержание научно-квалификационной работы. Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференция международного уровня.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.

В целом работа представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в полной мере отвечающее всем установленным требованиям, соответствующее заявленной научной специальности. Текст построен логично. Заявленные цели и задачи исследования в работе решены.

Работа заслуживает положительной оценки.

Замечаний по работе нет.

Вопросы:

За какой период времени Вами был проведен ретроспективный анализ ранней детской смертности и первичных иммунодефицитов в Свердловской области, результаты которого вошли в исследование? Чем был обусловлен выбор исследуемых групп? Какими критериями Вы руководствовались?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и прикладные аспекты, совокупность которых можно классифицировать как решение научной задачи по изучению патогенетических особенностей первичных иммунодефицитов с фенотипическими проявлениями в виде врожденных пороков сердца, а также вопросов их диагностики, имеющее важное значение для медицины, а именно для клинической иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения

