

Федеральное бюджетное  
учреждение науки  
«Санкт-Петербургский  
научно-исследовательский  
институт эпидемиологии  
и микробиологии  
им. Пастера  
Федеральной службы по  
надзору в сфере защиты  
прав потребителей и  
благополучия человека»  
ул. Мира., д. 14,  
Санкт-Петербург, 197101  
Телефон: (812) 233-20-92  
Факс: (812) 233-20-92  
E-mail: pasteur@pasteur.org.ru  
htt:// pasteurorg.ru  
ОКПО 01967164  
ОГРН 1037828006314  
ИНН/КПП  
7813047047 / 781301001  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН НИИ эпидемиологии  
и микробиологии имени Пастера,  
академик РАН, д.м.н., проф.



А.А. Тотолян

2022 г.

## О Т З Ы В

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Черемохина Дмитрия Андреевича «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 (3.2.7. Аллергология и иммунология)

### Актуальность темы диссертации

Исследование вопросов, связанных с врожденными ошибками иммунитета, является одним из приоритетных направлений клинической иммунологии. Научные работы последних лет показывают, что клинические проявления первичных иммунодефицитов (ПИД) не ограничиваются лишь инфекционными проявлениями, а факт наличия врожденных пороков развития является неотъемлемой частью всех наследственных заболеваний, в число которых входят и ПИД. Врожденные пороки сердца, являющиеся одной из часто встречаемых форм аномалий развития плода, также входят в спектр проявлений наследственной иммунозависимой патологии, что на практике приводит к тяжелейшим клиническим случаям, требующим своевременного и пристального внимания со стороны врачей различных специальностей.

Таким образом, исследования Черемохина Д.А., в которых рассматриваются фенотипические и молекулярно-генетические особенности первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца, являются актуальными, а выводы носят фундаментальный характер и расширяют взгляды на проблемы распространенности и диагностики врожденных ошибок иммунитета.

### **Связь с планами соответствующих отраслей наук**

Работа выполнялась в рамках бюджетной темы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (№ государственной регистрации АААА-А21-121012090091-6).

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

Положения и выводы диссертации обоснованы достаточным количеством объектов исследования (работа выполнена при анализе медицинской документации и результатов лабораторных исследований 271 ребенка). Автором применены современные молекулярно-генетические методы, вполне адекватные поставленным целям и решаемым задачам, а также продемонстрированы способности к критическому анализу медицинской документации. Лабораторные исследования проведены методами сравнительной геномной гибридизации, в частности, мультиплексной лигазозависимой амплификацией и технологией VACs-on-Beads, а также, ставшим золотым стандартом в лабораторной генетике, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на современном оборудовании. Статистический анализ данных выполнен в пакетах программ Microsoft Office Excel, SPSS Statistics и Statistica. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев: Манна-Уитни Краскела-Уоллиса, корреляции Спирмена.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация изложена на 149 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по исследуемому вопросу, описания исследуемых групп и методики исследования, четырёх глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, включающего 218 источников, среди которых 25 русскоязычных и 193 англоязычных. Работа содержит 8 таблиц, 35 рисунков и 6 клинических случаев.

Во введении к работе автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель исследования и задачи, поставленные для ее реализации, а также положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно освещено современное состояние вопросов о классификации и диагностики врожденных ошибок иммунитета, взаимосвязи между первичными иммунодефицитами и врожденными пороками сердца.

В главе «Материалы и методы» приведён методологический аппарат, использованный для решения поставленных задач. Применение автором современных методов исследования обеспечило надежность полученных результатов.

Главы с третьей по шестую содержат результаты собственных исследований. В главе 3 содержится анализ роли первичных иммунодефицитов в структуре детской смертности, результаты которого показали необходимость использования ранних доклинических методов диагностики для предупреждения летальных исходов. В главе 4 рассмотрены вопросы актуальной в настоящее время темы – анализ содержания кольцевых молекул TREC и KREC в образцах сухой крови новорожденных с разными сроками гестации, оценена их информативность для диагностики первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца. Глава 5 посвящена ретроспективному изучению летальных случаев ПИД у детей с ВПС, которая характеризуется тщательным анализом причинно-следственных связей, приведших к летальным исходам. В главе 6 анализируются фенотипические особенности различных аномалий критического региона 22 хромосомы.

Работу завершает общее заключение, в котором систематизированы полученные результаты, приведена обобщающая схемы и выводы, логично вытекающие из всего содержания диссертации.

Результаты исследований Д.А. Черемохина прошли апробацию на российских и международных научно-практических конференциях и отражены в 7 публикациях, из них 4 – в рецензируемых ВАК научных изданиях и входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, 1 монография, написанная в соавторстве.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе Черемохина Д.А. приведен подробный анализ летальных случаев у детей Свердловской области с врожденными пороками сердца, ассоциированными с первичными иммунодефицитами в генетическом, фенотипическом и статистическом аспектах.

Черемохиным Д.А. впервые проведено ретроспективное определение количества молекул TREC и KREC в образцах сухих пятен крови в группе детей с первичными иммунодефицитами и врожденными пороками сердца и проведена оценка их информативности.

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

### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов**

Полученные Черемохиным Д.А. результаты носят фундаментальный характер и расширяют взгляды как на врожденные ошибки иммунитета, в общем плане, так и на спектр их фенотипических проявлений, в частности.

Автором продемонстрированы данные, позволяющие обосновать необходимость превентивных технологий для своевременного применения патогенетически обоснованной терапии, что, в конечном итоге, может способствовать снижению числа летальных случаев патологии у детей, первопричиной которых являются врожденные ошибки иммунитета.

С этой целью автором, совместно с соисследователями, был разработан алгоритм ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, часто сопровождающей первичные иммунодефициты, который отвечает всем требованиям для успешного внедрения в работу профильных лечебных учреждений.

### **Соответствие специальности**

Отраженные в диссертации Черемохина Дмитрия Андреевича научные положения полностью соответствуют следующим областям исследования паспорта научной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (3.2.7. Аллергология и иммунология): фундаментальные



исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты, изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний, разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Черемохина Д.А. могут быть использованы в практическом здравоохранении, в том числе в отделениях, связанных с курацией пациентов кардиологического профиля. Кроме того, полученные при выполнении диссертационной работы Черемохина Д.А. данные рекомендуются для использования в педагогическом процессе по дисциплинам «Клиническая иммунология», «Клиническая лабораторная диагностика», «Генетика».

### **Личный вклад автора**

Постановка научной проблемы и формулировка рабочей гипотезы, разработка дизайна эксперимента, анализ и интерпретация полученных результатов проводились совместно с научными руководителями, доктором медицинских наук, профессором, ЗДН РФ Тузанкиной И.А. и академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Черешневым В.А. Автор самостоятельно проводил поиск и анализ литературы по теме исследования, выполнял лабораторный этап исследования, получал и статистически обрабатывал первичные данные, занимался написанием и оформлением рукописи диссертации. Результаты исследования в виде публикаций в научных периодических изданиях и докладов на конференциях представлены совместно с соавторами.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по рассматриваемой диссертационной работе нет. В порядке дискуссии интересуется мнение автора по следующим вопросам:

1. В какой мере структура первичных иммунодефицитов в Свердловской области согласуется со структурой первичных иммунодефицитов во всей Российской Федерации?
2. В каком проценте случаев выявляются патологические результаты TREC и KREC у детей без признаков первичных иммунодефицитов?
3. Можно ли определение TREC и KREC рекомендовать для более широкого применения с целью выявления вторичных или транзиторных иммунодефицитных состояний?

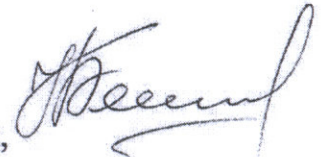
Среди недостатков рассматриваемой диссертации можно указать на некоторые опечатки и стилистически неудачные выражения, орфографические и пунктуационные ошибки, однако они не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационного исследования в целом.

### **Заключение**

Диссертация 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 (3.2.7. Аллергология и иммунология), является научной квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена важная для клинической иммунологии задача, направленная на выявление ключевых признаков иммунозависимой патологии, сопряженной с врожденными пороками сердца. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для медицинской науки и открывают дальнейшие перспективы поиска пре- и постнатальных маркеров первичных иммунодефицитов. Таким образом, работа отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Черемохин Д.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (3.2.7. Аллергология и иммунология).

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании проблемной комиссии «Клиническая иммунология, аллергология» Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 03.08.2022 г., протокол № 15.

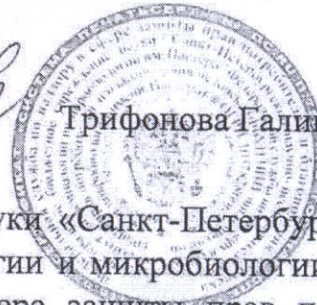
Беляев Николай Николаевич  
 доктор биологических наук, старший научный сотрудник,  
 заместитель председателя проблемной комиссии  
 «Клиническая иммунология, аллергология»  
 ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера



Ученый секретарь



Трифонова Галина Федоровна



Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; 8 (812) 233-20-92; e-mail: [pasteur@pasteurorg.ru](mailto:pasteur@pasteurorg.ru)).

Отзыв ведущей организации – Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» – поступил 22.07.2022 года  
 Ученый секретарь Совета Д 004.027.02



И.А. Тузанкина

С отзывом ведущей организации ознакомлен 22.07.2022 года  
 Соискатель



Д.А. Черемохин