

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Шинвари Хайбера «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RВСК1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология)

**Актуальность темы исследования.** Новые данные о генетической предрасположенности к различным формам иммунопатологии предполагают эффективный анализ больших данных. Вследствие этого в иммунологии в полный рост встает задача внедрения новых методов биоинформационного анализа, и это показывает свою эффективность не только в изучении фундаментальных основ патологии, но и в изучении особенностей патогенеза у отдельных пациентов, в разработке новых методов скрининга, диагностике и оценке прогноза болезни у пациентов. Врожденные ошибки иммунитета одно из самых изучаемых направлений иммунопатологии во всем мире, и поиск и причинно-значимых вариантов генов, а также оценка патогенности уже выявленных вариантов генов представляется актуальной задачей, требующей постоянного надзора, оценки и изучения.

Аутовоспалительные болезни – относительно новый класс иммунопатологии, и многие фенотипические проявления до сих пор требуют анализа механизмов их развития, даже когда генетическая природа считается определённой, а известна она не во всех случаях. Врожденные ошибки иммунитета с дефектами нейтрофилов – очень распространённый и известный среди специалистов класс иммунодефицитов. Однако до сих пор ведутся исследования, открывающие новые генетические предикторы, а количество синдромов, при которых выявляется врожденная нейтропения, постоянно увеличивается. Синдром Хеннекама в целом редкая и малоизученная патология, для которой до сих пор не разработана специфическая терапия. Поэтому изучение этих иммунных болезней с новых позиций и с использованием методов *in silico* является актуальным направлением исследований в иммунологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, основанной на достаточно

большом материале с применением современных методов исследования. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, изложены четко и конкретно. Выводы и практические рекомендации достоверны, аргументированы и отвечают поставленной цели и задачам.

**Достоверность и новизна полученных результатов.** Диссертация написана доступным языком, грамотно оформлена, иллюстрирована таблицами и рисунками. Автором очень подробно описана методология исследования, использованы множество методов биоинформационного анализа и математической обработки данных, в том числе подробно описаны методы и выводы виртуальных экспериментов динамической симуляции молекул белков с аминокислотными заменами. Проведен анализ результатов исследования в сравнении с новыми данными отечественных и зарубежных авторов.

В диссертационной работе Шинвари Хайбера впервые высказаны предположения о значимости разницы экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом *RBCK1* относительно здоровых лиц.

Впервые проанализировано влияние новых варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на молекулы соответствующих белков, в том числе с учетом симуляции молекулярной динамики.

Впервые выявлены нескольких генов, ранее не определенных в качестве причиннозначимых для врожденной нейтропении.

Впервые выявлены новые несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы в причиннозначимых генах синдрома Хеннекама (*CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*), а с помощью симуляции молекулярной динамики было продемонстрировано их влияние на структуру и функцию соответствующих белков.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации.** Разработана последовательность применения методов биоинформационного анализа, включая симуляцию молекулярной динамики, для анализа данных о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита *RBCK1*, врожденной нейтропении и

синдрома Хеннекама. Это позволит использовать полученные сведения в дальнейших исследованиях при поиске терапевтических мишеней при данных болезнях.

Практическая значимость исследования заключается в открывающейся возможности использования предсказанных вариантов генов в дифференциально-диагностическом процессе при определении таких синдромов первичных иммунодефицитов как дефицит RBSK1, врожденная нейтропения и синдром Хеннекама.

Данная работа демонстрирует новые возможности биоинформационного анализа для оценки влияния однонуклеотидных замен в генах иммунной системы и при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в изданиях, рекомендуемых ВАК, имеющих категорию K1 – 4 статьи, индексируемые в МБД Scopus квинтиль Q1 – 2 статьи, индексируемые в МБД WoS и Scopus, квинтиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 - 6 статей.

**Оценка содержания работы.** Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы (228 источников, из них 12 отечественных и 216 иностранных). Работа иллюстрирована 20 таблицами, 79 рисунками и 2 формулами.

Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, форумах регионального и федерального уровней, на международных конференциях.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме. Замечаний по оформлению работы нет.

**Заключение.** Диссертация Шинвари Хайбера «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для специальности иммунология, биологические науки, так как в ее исследовании определена значимость экспрессии генов для механизмов

иммунопатологии при дефиците RBSK1, значимость однонуклеотидных замен в генах иммунной системы на функцию белков иммунитета, определяющих развитие первичных иммунодефицитов, а именно врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям 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, ... ред. 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология).

### Оппонент:

**доктор медицинских наук, профессор,**  
 профессор кафедры организации и управления  
 в сфере обращения лекарственных средств  
 Института профессионального образования  
 Федерального государственного автономного  
 образовательного учреждения  
 высшего образования Первый Московский  
 государственный медицинский университет  
 имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
 Министерства здравоохранения РФ

И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
 Минздрава России (Сеченовский Университет)  
 Тел.: +7(499) 248-05-53; E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)



Отзыв официального оппонента Козлова И.Г. поступил «23» мая 2023 г.  
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлен «23» мая 2023 г.  
Соискатель



Х. Шинвари