

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н. Литвиновой Ларисы Сергеевны на диссертационную работу Шинвари Хайбера «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы исследования. Иммунная система – это сложная многокомпонентная система, функционирование которой зависит от многих факторов, включая разнообразные генетические предопределенности. Биологическая индивидуальность и популяционное разнообразие особенно представлено в молекулах иммунной системы, как, например, в репертуаре Т-клеточных рецепторов, HLA-молекул или специфических антител. Однонуклеотидные замены в генах иммунной системы – это скорее правило, чем исключение, поэтому определение значимости несинонимичных однонуклеотидных замен и их влияние на структуру и функцию молекул иммунной системы представляется актуальной задачей.

Врожденные ошибки иммунитета или первичные иммунодефициты являются той патологией, которая может возникнуть из-за дисфункции различных молекул иммунной системы, и причина всегда генетическая. При том эти болезни клинически очень разнообразны и могут проявляться как в виде повышенной восприимчивости к инфекциям, так и в виде аутоиммунных процессов, аутовоспалительных болезней, онкологии и аллергии. Известно более 450 генов, изменения в которых приводят к тому или иному первичному иммунодефициту, но при том различные дефекты одного и того же гена могут привести к принципиально противоречивым типам иммунопатологии. И это ещё одна причина, почему изучение вариантов генов первичных иммунодефицитов является очень актуальной темой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, основанной на значительном материале с применением современных методов исследования *in silico*. 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 достаточно подробно описана методология исследования, в работе были использованы различные современные инструменты биоинформационного анализа и математической обработки данных, использовались современные методы оценки динамики мутированных белков иммунной системы *in silico*. Проведена оценка результатов исследования в сравнении с новыми данными отечественных и зарубежных авторов.

В диссертационной работе Шинвари Хайбера впервые проведена оценка роли различий экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у детей с дефицитом RBSK1 применительно к иммунопатогенезу болезни.

В его работе впервые проведена симуляция молекулярной динамики белков TCIRG1 и ELANE, имеющих значение при врожденных нейтропениях, с учетом несинонимичных однонуклеотидных замен в соответствующих генах.

Впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении.

Впервые проведена оценка несинонимичных однонуклеотидных замен в генах синдрома Хеннекама (*CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*) с применением методов симуляции молекулярной динамики.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Разработанная программа последовательного использования методов биоинформационного анализа может быть использована при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета. Разработанная последовательность применения методов биоинформационного анализа, включая симуляцию молекулярной динамики, может стать образцом для анализа данных о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

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 как для оценки влияния однонуклеотидных замен в генах иммунной системы, так и для поиска новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus (квартиль Q1) – 2 статьи, в МБД WoS и Scopus (квартиль Q2) – 1 публикация, в МБД Scopus (квартиль 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 и вопросов по содержанию и 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 3.2.7. Иммунология, биологические науки, так как в исследовании решена важная задача по определению значимости экспрессии генов для механизмов иммунопатологии при дефиците RBSK1, а также влияния однонуклеотидных замен в генах иммунной системы на функцию белков иммунитета, определяющих развитие первичных иммунодефицитов, а именно врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

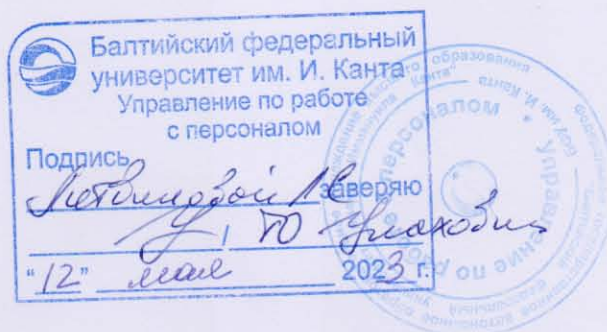
По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – иммунология.

Официальный оппонент
 директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий,
 профессор кафедры фундаментальной медицины
 ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»
 Федерального государственного
 автономного образовательного учреждения
 высшего образования
 «Балтийский федеральный университет
 имени Иммануила Канта»
 доктор медицинских наук

11.05.2023

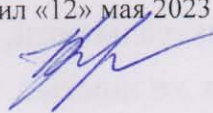
Л.С. Литвинова

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени
 Иммануила Канта»: 236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, 14
 тел.: +7 (4012) 59-55-95/6631; +7-911-482-0489;
post@kantiana.ru <https://kantiana.ru>
larisalitvinova@yandex.ru



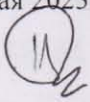
Отзыв официального оппонента Литвиновой Л.С. поступил «12» мая 2023 г.

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

 Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлен «12» мая 2023 г.

Соискатель

 Х. Шинвари