



L. PASTEUR

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  
**(ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии  
имени Пастера)**

197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Телефон (812) 233-20-92, (812) 644-63-17

Факс (812) 644-63-10

E-mail: [pasteur@pasteurorg.ru](mailto:pasteur@pasteurorg.ru)

<http://pasteurorg.ru>

ОКПО 01967164, ОГРН 001037828006314

ИНН/КПП 7813047047/781301001



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН НИИ эпидемиологии и  
микробиологии имени Пастера

Готолян А. А.

«15» мая 2023 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Шинвари Хайбер на тему «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит *RBCK1*, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология).

### Актуальность темы диссертационного исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, приводящих к нарушению работы одного или нескольких механизмов иммунной защиты. Длительное время считалось, что основное проявление ПИД представлено множественными, повторяющимися, оппортунистическими инфекциями, а сами заболевания характерны только для детей и всегда становятся причиной летальных исходов. Однако к настоящему времени представления о ПИД существенно изменились. На сегодняшний день известно более 400 форм генетически подтвержденных ПИД. Клиническая тяжесть их колеблется от легкой до потенциально опасной для жизни, дебют ряда заболеваний возможен в любом возрасте, а иммунопатологические проявления крайне разнообразны и могут протекать под маской инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Учитывая вышесказанное, гиподиагностика остается значимой проблемой данной группы заболеваний, особенно, когда речь заходит о мультифакторных заболеваниях, детерминируемых комплексом генов. В некоторых случаях скрининг генетических дефектов может быть выполнен с

помощью полноэкзомного или полногеномного секвенирования, позволяющего обнаружить все разнообразие мутаций в геноме от точечных мутаций до крупномасштабных геномных перестроек. Однако при получении такого массива данных возникает проблема избытка информации, анализировать которую крайне сложно, так как, в связи с редкостью заболеваний, невозможны экспериментальные исследования для подтверждения гипотезы о клинической значимости той или иной мутации. Таким образом, очевидной становится необходимость определения генов-кандидатов, а также новых мутаций, потенциально способных приводить к развитию того или иного первичного иммунодефицита, с использованием современных подходов к анализу геномов методами *in silico*.

Таким образом, несомненно актуальной целью настоящего исследования является определение роли потенциально патологических вариантов причинно-значимых генов в патогенезе врожденных ошибок иммунитета – дефиците *RBSK1*, врожденной нейтропении и синдроме Хеннекама с использованием методов биоинформационного анализа.

#### **Научная новизна исследования**

В ходе диссертационной работы Шинвари Х. был проведен биоинформационный анализ, позволивший впервые выявить различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у больных с дефицитом *RBSK1* и условно здоровых лиц. Проведен анализ однонуклеотидных замен в генах *TCIRG1* и *ELANE*, опубликованных в базе NCBI, а также выявленных в Свердловской области, на предмет их влияния на белки *TCIRG1* и *ELANE*. Впервые определены несинонимичные однонуклеотидные полиморфные варианты в причинно-значимых генах синдрома Хеннекама (*CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*), оказывающие значительное влияние на структуру и функцию соответствующих белков.

Выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в дальнейшем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения.

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

Результаты исследования Шинвари Х. носят фундаментальный характер и позволяют расширить существующие представления о таких врожденных ошибках иммунитета, как дефицит *RBSK1*, врожденная нейтропения и синдром Хеннекама, а также оценить вклад широкого спектра генов в механизмы их иммунопатогенеза.

Практическая значимость исследования заключается в открывающейся возможности использования предсказанных вариантов генов в дифференциально-диагностическом процессе при определении данных синдромов первичных иммунодефицитов.

Кроме того, данная работа демонстрирует роль комплексного использования различных методов биоинформационного анализа, включая симуляцию молекулярной динамики, для получения новых данных о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

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

Результаты диссертационного исследования Шинвари Х. могут быть использованы в научно-исследовательских разработках, связанных с изучением врожденных ошибок иммунитета, и, в особенности, дефицита RBSK1, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама. Их следует учитывать при поиске новых генов-кандидатов врожденных заболеваний, при том не только болезней иммунной системы. Результаты исследования Шинвари Х. могут быть рекомендованы для использования в педагогическом процессе по дисциплинам «Иммунология» и «Патологическая физиология».

#### **Степень научной обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации**

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, применением современных методов исследования, соблюдением правил использования соответствующих инструментов сбора данных и высокотехнологичным биоинформатическим анализом данных. Дизайн исследования был основан на обширном обзоре литературных данных, гипотезы проверены с использованием различных статистических методов. Научные заключения, положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные на основании результатов диссертационного исследования, соответствуют поставленным целям и задачам, аргументированы и обоснованы.

#### **Апробация результатов диссертационного исследования и полнота опубликования результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертации опубликованы в 13 печатных работах, включающих 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК по теме специальности

категории K1, 1 статью, индексируемую в базе данных Web of Science, 7 статей – в базе данных SCOPUS.

### **Общая характеристика диссертации**

Диссертация Шинвари Хайбер является научным трудом, в рамках которого достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК РФ и ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 230 страницах, включает классические разделы, содержит 20 таблиц и 79 рисунков. Список литературы включает 228 источников, из которых - 12 отечественных и 216 зарубежных.

Работа состоит из последовательно выстроенных логических частей: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований и их обсуждения. В работе представлены заключение, практические рекомендации и выводы.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность исследования, определяются цель и задачи, соответствующие тематике и направленности диссертационной работы.

Глава «Обзор литературы» освещает современные представления о первичных иммунодефицитах, молекулярных механизмах развития заболеваний, методах диагностики.

Глава «Материалы и методы» изложена подробно. Высокий научно-методический уровень диссертационного исследования подтверждается использованием современных методов биоинформационного и статистического анализа.

Три главы, посвященные полученным результатам и их обсуждению, логично и последовательно описывают проведенные исследования, характеризуются критическим подходом к оценке результатов исследований и глубиной анализа литературы. Приведенные рисунки и логические схемы в значительной степени структурируют и облегчают понимание полученных результатов.

Заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы работы хорошо аргументированы, закономерно вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

### **Замечания к работе**

Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Структура диссертации выстроена логично, содержит все необходимые разделы и

характеризуется четкостью формулировок цели, задач и результатов исследования. Замечаний по существу диссертационного исследования Шинвари Хайбер нет. Хотелось бы, однако, заметить, что слово «полиморфизм» в русском языке не имеет множественного числа, а встречающееся в тексте диссертации «полиморфизмы/полиморфизмов/полиморфизмами» представляет собой ошибочную кальку с английского «polymorphisms», наиболее близким переводом которого является словосочетание «полиморфные варианты». Данный комментарий не снижает значимости полученных результатов и не влияет на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В ходе проводимой экспертизы диссертационного исследования возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Чем, по мнению автора, могут быть обусловлены различия в направленности уровней экспрессии генов, комплексно детерминирующих развитие заболевания у пациентов с дефицитом *RBSK1*?

2. Как известно, высокий уровень экспрессии того или иного гена не гарантирует высокий уровень и функциональность его продукта, так как регуляция экспрессии генов и кодируемых ими белков может иметь свои особенности. Возможно, в дальнейшем имеет смысл анализировать не только целевые гены, но также гены, продукты которых связаны с транскрипцией, трансляцией, процессами «созревания» таргетных по отношению к заболеванию белков?

3. Полученные результаты основаны на методах анализа *in silico*, считает ли автор необходимым подтверждение полученных данных на практике и, если да, то как это можно было бы осуществить, учитывая редкость исследуемых заболеваний?

4. Какое практическое применение результатов исследований может предложить автор лечащим врачам?

### **Заключение**


Диссертационная работа Шинвари Хайбер на тему «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит *RBSK1*, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – иммунология, выполненная под научным руководством д.м.н. профессора, ЗДН РФ Тузанкиной Ирины Александровны и д.м.н. профессора, ЗДН РФ, академика РАН Черешнева Валерия Александровича, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, решающей научную и

практическую задачу, касающуюся анализа роли потенциально патологических вариантов причинно-значимых генов в патогенезе врожденных ошибок иммунитета при некоторых первичных иммунодефицитах, что имеет существенное значение для клинической иммунологии.


По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., а ее автор Шинвари Хайбер заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология).

Отзыв о научно-практической значимости кандидатской диссертации Шинвари Хайбер заслушан, обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 18 от 12.05.2023 г.)

Заведующий лабораторией иммунологии и  
вирусологии ВИЧ-инфекции, к.б.н.

 Ю. В. Останкова

Председатель проблемной комиссии  
по иммунологии, д.б.н.  
15.05.2023 г.

 Н.Н. Беляев

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, дом 14  
Телефон: (812) 233-20-92, (812) 644-63-17  
Факс (812) 644-63-10  
E-mail: [pasteur@pasteurorg.ru](mailto:pasteur@pasteurorg.ru), <https://www.pasteurorg.ru>

Подпись к.б.н. Ю.В. Останковой и д.б.н. Н.Н. Беляева заверяю  
Ученый секретарь

 Г.Ф. Трифонова

Отзыв ведущей организации – ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека – поступил 18.05.2023 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлен 19.05.2023 года

Соискатель



Шинвари Хайбер