

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы *Шинвари Хайбера* на тему «**НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ RВСК1, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Актуальность темы. Иммунная система – это сложная биологическая система, предназначенная для борьбы с чужеродными антигенами, для распознавания чужеродных внешних и внутренних антигенов, для уничтожения инфицированных и аномально развивающихся клеток, а также для контроля толерантности к аутоантигенам и комменсальной микробиоте, выполняющая важнейшую биологическую задачу сохранения вида.

Вследствие этого врожденные ошибки иммунитета или первичные иммунодефициты могут приводить к повышенной восприимчивости к инфекциям, аутоиммунным процессам, аутовоспалительным заболеваниям, злокачественным опухолям или аллергии. Причиной этому могут быть, в первую очередь, генетические изменения как на уровне генома, так и отдельных генов, кодирующих протеиновые молекулы, участвующие в обеспечении иммунных механизмов.

Несмотря на то, что до недавнего времени врожденные ошибки иммунитета ВОИ считали редкими болезнями, а отдельные генетические нарушения могут встречаться нечасто, в совокупности они могут поражать значительное число людей. Более того, в результате улучшения диагностики и развития технологий секвенирования следующего поколения (NGS), за последние годы констатируемая распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) увеличилась до 40 на 100 000 населения.

Для разработки новых методов диагностики и терапии иммунопатологии необходимо глубокое понимание реализации иммунных функций в организме. Появление высокопроизводительных методов секвенирования позволило получить беспрецедентное представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе функционирования иммунной системы и её взаимосвязи с другими системами организма. Однако огромная сложность анализируемых параметров может быть постигнута только с помощью системной вычислительной иммунологии - в частности, путем

использования вычислительных подходов обработки и моделирования больших иммунологических данных.

Поэтому в работе были использованы методы биоинформационного анализа при отдельных синдромах, развивающихся в результате врожденных ошибок иммунитета. Для этого были отобраны три патологии – врожденная нейтропения (одна из самых распространенных форм ПИД), синдром Хеннекама (одна из самых редких), а также дефицит RBSK1, относящийся к аутовоспалительным синдромам ПИД, но при этом с повышенной восприимчивостью к пиогенным инфекциям. Диагностика каждого из этих синдромов представляет сложность, продолжают выявляться новые варианты генов, которые приводят к фенотипам этих болезней, а точные механизмы патологии синдрома Хеннекама и дефицита RBSK1 остаются предметом дискуссии.

Кроме того, важно не только выявить варианты генов, но и доказать их влияние на конечный продукт - белок, дестабилизацию структуры которого возможно оценить инструментами *in silico*. Это позволит ускорить оценку патогенности варианта гена, а также включить выявленные варианты в список причиннозначимых для ускорения диагностики, а также приблизиться к разработке методов патогенетической или генотерапии, что является конечной целью при исследовании врожденной патологии человека.

Существенно важны и результаты изучения первичных иммунодефицитов и генетических основ их развития.

Комплекс представленных данных позволяет считать диссертационную работу высоко актуальной.

Научная новизна и ценность диссертационной работы. Впервые выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом RBSK1 и относительно здоровых лиц.

Впервые выявленные новые патогенные варианты генов *TCIRG1* и *ELANE*, также, как и уже опубликованные варианты nsSNP, были проанализированы на предмет их влияния на соответствующие белки.

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

Впервые выявленные новые несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы (nsSNP) в причиннозначимых генах синдрома Хеннекама

(*CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*) были определены вместе с ранее опубликованными вариантами как оказывающие значительное влияние на структуру и функцию этих белков.

Результаты получены впервые и сопоставимы с российским и мировым уровнями исследований.

Научные работы Шинвари Хайбера опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в МБД WoS и Scopus. Публикации используются в исследовательской деятельности научных работников и медицинских специалистов, занимающихся проблемами диагностики и лечения болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость исследования заключается в получении с помощью разработанной программы последовательного использования методов биоинформационного анализа, включая симуляцию молекулярной динамики, новых данных о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита *RVSK1*, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама. Это позволит использовать полученные сведения в дальнейших исследованиях при поиске терапевтических мишеней при данных болезнях.

Практическая значимость заключается в открывающейся возможности использования предсказанных вариантов генов в дифференциально-диагностическом процессе при определении таких синдромов первичных иммунодефицитов, как дефицит *RVSK1*, врожденная нейтропения и синдром Хеннекама.

Разработанная программа последовательного использования методов биоинформационного анализа может быть использована при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

Публикация и апробация результатов. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 - 6 статей.

По итогам, полученным в ходе работы над диссертацией, автор неоднократно выступал с докладами на конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных.

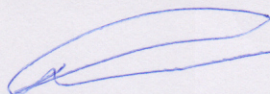
Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Заключение. Судя по автореферату, диссертация Шинвари Х. «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ RVSK1, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи для специальности «иммунология» – поиск возможных молекулярных механизмов патогенеза иммунозависимых заболеваний.

Диссертационная работа по методическому уровню исследований, новизне и практической значимости результатов соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Научный руководитель

ФГУП Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России
член-корреспондент РАН доктор медицинских наук профессор



Симбирцев Андрей Семёнович

08.06.2023

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
Федерального медико-биологического агентства

197110, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д.7, тел.
8(812)235-12-25, e-mail: secretary@hpb.spb.ru

Подпись
под версией

Симбирцева А.С.
Начальник отдела кадров
и делопроизводства
Г.В. ГАЗУКИНА



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему:
«Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RВСК1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Первичные иммунодефициты (ПИД) или врожденные ошибки иммунитета – разнообразная патология, связанная с врожденными генетическими нарушениями и её изучение является актуальным во всем мире.

Исследование новых генов-кандидатов первичных иммунодефицитов не только помогает выявить конкретные гены и генетические варианты, ответственные за эти состояния, но и улучшают наше понимание основных механизмов, вызывающих, в частности, врожденную нейтропению, и дают представление о биологии развития и функции нейтрофилов. Это улучшает наше понимание генетической основы заболевания, диагностику и прогноз, позволяет проводить целенаправленное лечение и терапию, а также развивает научные знания о первичных иммунодефицитах и иммунологии в целом.

Изучение nsSNP (несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов) в генах иммунной системы позволяет оценить их потенциальное влияние на структуру, функцию и регуляцию белков, связанных с иммунитетом. Известно, что определенные nsSNP были связаны с повышенным риском развития различных нарушений, связанных с иммунитетом, таких как аутоиммунные заболевания, аллергии и иммунодефициты.

Иммунная система опирается на огромное количество белков, включая рецепторы, цитокины и антитела, которые играют важную роль в иммунных реакциях. Изменения в этих белках, вызванные nsSNP, могут влиять на их взаимодействие с другими молекулами, нарушать сигнальные пути или изменять функции иммунных клеток. Изучение nsSNP в генах, связанных с иммунитетом, помогает понять молекулярные механизмы, лежащие в основе этих изменений, и их влияние на функциональность иммунной системы.

Оценка разницы экспрессии генов при первичных иммунодефицитах способствует лучшему пониманию биологии иммунной системы и разработке более целенаправленных и эффективных методов лечения заболеваний, связанных с иммунитетом.

Для проведения современного анализа больших данных в иммунологии требуется использование соответствующих методов биоинформатики. В данной работе предоставлен детальный разбор таких методов, которые были использованы для изучения nsSNP, дифференциально экспрессированных генов и поиск генов кандидатов для первичных иммунодефицитов. Все это определяет данную диссертацию как актуальную в области иммунологии.

В своем автореферате автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования, четко формулирует цель и задачи, излагает научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Раздел "Материалы и методы" представляет достаточно подробную характеристику примененных в исследовании методов, которые позволяют на современном уровне оценивать вероятную патогенность генетических вариантов генов иммунной системы, в том числе *in silico* оценка вариантов белков, возникающих в результате таких изменений. Автор применяет обширный набор современных методов, обеспечивающих достоверность полученных результатов. Результаты исследования грамотно обработаны статистически.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом *RVSK1* и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;

- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;

- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 – 6 статей.

Автор выступал с докладами по материалам результатов собственных исследований и по проблемам, рассматриваемым в диссертации, в конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных. Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит *RVSK1*, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи, важной для специальности «иммунология», т.к. в исследовании получены новые данные о влиянии конкретных однонуклеотидных полиморфизмов на определенные белки иммунной системы, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с

врожденными ошибками иммунитета (врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама), а также представлен перечень новых генов-кандидатов для врожденной нейтропении.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

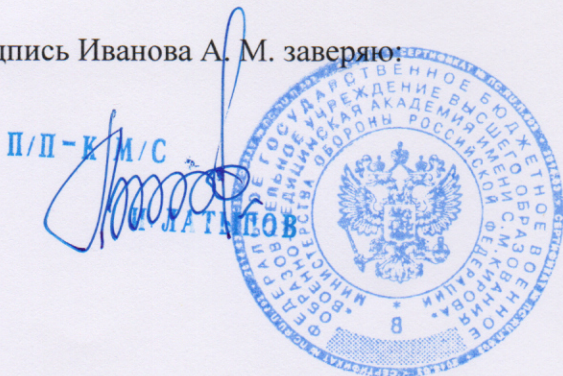
Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России 662 от 01.06.2015 г.).

Заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ,
член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук

Иванов Андрей Михайлович

«5» июня 2023г.

Подпись Иванова А. М. заверяю:



Иванов Андрей Михайлович, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной ВМедА им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, Пироговская наб., 1.
Телефон: 8 (812) 292-32-25. Электронная почта: iamvma@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему: «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ RVSK1, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Иммунная система - это сложная система, состоящая из сигнальных молекул, клеток, тканей и органов, которая поддерживает постоянство внутренней среды. Задачами иммунной системы является защита от внешних патогенов и собственных измененных клеток при сохранении толерантность к собственным неизмененным клеткам.

Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния) – генетически детерминированные нарушения работы иммунитета, являющиеся естественной моделью для получения ценных сведений при моделировании нормального функционирования иммунной системы. Изучая эти состояния, исследователи могут понять какое влияние оказывают отдельные гены, молекулы и сигнальные пути, участвующие в иммунных реакциях. Выявление конкретных генетических мутаций или биомаркеров, связанных с этими расстройствами, позволяет поставить более ранний и точный диагноз.

Предсказание новых генов-кандидатов, позволит не только раскрыть новые сигнальные пути, обеспечить более глубокое понимание сложных механизмов, лежащих в основе развития и функционирования иммунной системы, но и приобретет решающее значение для установки правильного диагноза, выбора таргетной терапии и определения прогноза в отношении развития осложнений.

Изучение несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (nsSNP) при первичных иммунодефицитах также имеет важное значение. Эти генетические вариации приводят к аминокислотным изменениям в белках, потенциально влияя на их структуру и функцию. Изучение nsSNP при первичных иммунодефицитах позволяет понять генетические факторы, способствующие предрасположенности к заболеванию, модифицирующие его тяжесть и прогрессированию.

Эти знания могут помочь в раннем выявлении и персонализированной оценке риска для людей с предрасположенностью к этим нарушениям. Кроме того, nsSNP могут помочь определить функциональные последствия генетических вариаций для связанных с иммунной системой белков, проливая свет на основные механизмы развития и прогрессирования болезней иммунитета. Эта информация может помочь в разработке целевых вмешательств и терапии, предназначенных для людей с конкретными nsSNP, потенциально улучшая результаты лечения. Все перечисленное определяет актуальность данной работы.

Автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, стандартным построением таблиц и наглядно представленных рисунков, что облегчает восприятие излагаемого материала. Все приведенные

экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках хорошего качества, что облегчает их восприятие.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость. В материалах и методах представлены современные методы изучения *nsSNP* в генах, имеющих значение при первичных иммунодефицитах, а также предсказание новых генов кандидатов врожденной нейтропении. Автор использовал достаточный набор современных методов, обеспечивающих надежность полученных результатов. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом *RVSK1* и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;

- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;

- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах. Результаты собственных исследований доложены на конференциях различного уровня как российских, так и международных.

Исследования внедрены в учебные и научные организации, а также в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ *RVSK1*, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи, важной для специальности «иммунология», т.к. в исследовании получены новые данные о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита *RVSK1*, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям

согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

Заведующий отделением иммунопатологии,
ведущий научный сотрудник
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России

д.м.н. Латышева Е.А.

На обработку персональных данных согласна Е.А. Латышева

Подпись Е.А. Латышевой

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС им. ИМ. Мечникова,
к.м.н.

А.Н. Жирова

Латышева Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующий отделением иммунопатологии, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Адрес: 11478, Москва, Каширское шоссе 24, Телефон +7 (968) 867-10-64.,
э/адрес ea.latysheva@nrcii.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему:

«Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Изучение несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (nsSNP) и их потенциального влияния на структуру белка с помощью методов *in silico* имеет большое значение в области иммунологии, особенно при первичных иммунодефицитах (ПИД). nsSNP - это генетические вариации, которые приводят к аминокислотным изменениям в белковых последовательностях, и они могут иметь значительные последствия для структуры белка, функции и, в конечном итоге, целостности иммунной системы. Вот почему изучение nsSNP с помощью методов *in silico* имеет решающее значение для понимания ПИД. Одним из ключевых вкладов инструментов *in silico* в иммунологии является их способность анализировать и интерпретировать крупномасштабные геномные данные пациентов с ПИД.

Методы *in silico* позволяют исследователям предсказать влияние nsSNPs на структуру белка. Используя вычислительные алгоритмы и методы моделирования, можно предсказать или смоделировать трехмерную структуру белка. Такой комплексный анализ помогает выявить ключевые гены, сигнальные пути и биологические процессы, которые нарушены при ПИД, что приводит к лучшему пониманию механизмов заболевания и потенциальных терапевтических мишеней.

Кроме того, в иммунологии методы *in silico* помогают провести различие между nsSNP, которые, скорее всего, являются «доброкачественными», и теми, которые могут иметь функциональные последствия. Эти прогнозы помогают определить приоритетность nsSNP для дальнейшего экспериментального подтверждения и направляют исследователей в выявлении вариантов, которые могут способствовать развитию ПИД.

Изучение влияния nsSNPs на структуру белка позволяет получить ценные сведения о механизмах, лежащих в основе ПИД. Анализируя структурные последствия конкретных вариантов, исследователи могут обнаружить нарушения в критических доменах белка, активных сайтах или участках связывания, которые необходимы для функционирования иммунной системы. Эти знания помогают раскрыть молекулярную основу ПИД, проливая свет на специфические дефекты в путях иммунного ответа и помогая в разработке целевых методов лечения.

Все вместе это играет важную роль в продвижении подходов персонализированной медицины для лечения ПИД и определении приоритетов экспериментальных исследований. Поэтому данная диссертационная работа представляется мне очень актуальной.

По ходу автореферата автор обосновывает актуальность исследования и выбор темы, формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Раздел "Материалы и методы" охватывает современные подходы к оценке патогенности генетических вариантов, включая оценку *in silico* вариантов белков, возникающих в результате таких изменений. Автор применяет обширный набор современных методов, обеспечивающих достоверность полученных результатов. Кроме того, результаты исследования получают соответствующую статистическую оценку.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом *RVSK1* и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;

- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;

- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 - 6 статей.

Автор выступал с докладами по материалам результатов собственных исследований и по проблемам, рассматриваемым в диссертации, в конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных. Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ *RVSK1*, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи, важной для специальности «иммунология», т.к. в исследовании получены новые данные о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита *RVSK1*, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама..

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

Заведующая лаборатории Иммунология репродукции
Института иммунология и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан,
доктор биологических наук, профессор

Мусаходжаева Д.А.



Подпись Мусаходжаевой Д.А. заверяю

Доктор философии по медицинским наукам (PhD),
Ученый секретарь Института иммунологии и
Геномики человека АН РУз

Рузимуродов Н.Ф..

Адрес: 100060, Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74.
Тел. +998712070819, э/адрес: dilym@mail.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему:
«Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Изучение первичных иммунодефицитов позволяют проникнуть вглубь механизмов и взаимосвязей при реализации иммунного ответа как в норме, так и при генетической патологии. В этом аспекте врожденные ошибки иммунитета представляют собой идеальную природную модель. Благодаря большому количеству секвенсов в открытых базах данных, даже с одними только инструментами биоинформатики многие ученые успевают выявлять новые закономерности и причины болезней в уже полученном материале. Таким образом, использование открытых данных для получения новых знаний это заслуживающий внимания способ исследований, в том числе и в иммунологии.

Изучение nsSNP и их влияния на структуру белка с помощью методов *in silico* имеет огромное значение для иммунологии, особенно в контексте первичных иммунодефицитов. Эти вычислительные подходы позволяют понять молекулярные механизмы, лежащие в основе ПИД, облегчают идентификацию патогенных вариантов, помогают в стратегиях персонализированной медицины и направляют экспериментальные исследования. Сочетая вычислительные и экспериментальные подходы, исследователи могут углубить наше понимание ПИД и проложить путь к улучшению диагностических и терапевтических подходов в иммунологии.

Кроме того, в данной работе предоставлен подробный анализ, демонстрирующий возможность, с помощью которой исследователи могут более эффективно изучать и интерпретировать сложные наборы данных.

По ходу автореферата автор обосновывает актуальность исследования и выбор темы, формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Раздел "Материалы и методы" охватывает современные подходы к оценке патогенности генетических вариантов, включая оценку *in silico* вариантов белков, возникающих в результате таких изменений. Автор применяет обширный набор современных методов, обеспечивающих достоверность полученных результатов. Кроме того, результаты

исследования получают соответствующую статистическую оценку. Все это определяет высокую степень актуальности данной научной работы.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом *RVSK1* и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;

- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;

- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 - 6 статей.

Автор выступал с докладами по материалам результатов собственных исследований и по проблемам, рассматриваемым в диссертации, в конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных. Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ *RVSK1*, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи,

важной для специальности «иммунология», т.к. в исследовании получены новые данные о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита RBSK1, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

Директор медицинского института ФГБОУ ВО
«ОГУ имени И.С.Тургенева»

д.м.н., профессор



И. А. Снимщикова

На обработку персональных данных согласна И.А. Снимщикова

Подпись И.А. Снимщиковой

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ученого совета университета ФГБОУ ВО «ОГУ имени
И.С.Тургенева»,
к.б.н., доцент

Н.Н. Чадаева



Снимщикова Ирина Анатольевна, директор медицинского института
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С.Тургенева», д.м.н., профессор,

Адрес: 302026 г. Орел, ул. Комсомольская д. 95, Телефон + 7(4862)751-318,
э/адрес: info@oreluniver.ru

МЕКЕНЖАЙЫ: АСТАНА Қ.
СЫҒАНАҚ К. – 2ҮЙ.
ИНДЕКС 010000

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему:
«Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Иммунная система - это сложная система взаимодействий различных органов, клеток и тканей, для которой врожденные механизмы преобладают над адаптивными, связанными с выработкой антител и специфическим ответом, но даже в этом случае значительный вес в эффективности ответа оказывает генетическая детерминированность. В силу этого ошибки иммунитета (ВОИ) или первичные иммунодефициты (ПИД) являются идеальной природной моделью для изучения функционирования иммунной системы.

Эти болезни, ранее считавшиеся особо редкими, оказались значительно распространены в популяции людей, а степень разнообразия патологии настолько велика, что полным объемом знаний, необходимым для точной идентификации и назначения лечения не обладает ни один врач в мире. Каждый год выявляются новые варианты первичных иммунодефицитов, а пересмотр старых данных позволяет переоткрывать причины давно известных болезней.

Точная идентификация причин врожденных дефектов на современном этапе не возможна без использования технологий анализа больших данных. А оценка, какие из найденных генетических вариантов могут оказаться патогенными, а какие вариантами нормы до сих пор представляют сложный процесс научного поиска.

Именно поэтому данная работа является особо актуальной для иммунологии.

Автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, стандартным построением таблиц и наглядно представленных рисунков, что облегчает восприятие излагаемого материала. Все приведенные экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках хорошего качества, что облегчает их восприятие.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость. В материалах и методах представлены современные методы оценки патогенности генетических вариантов, а также оценка *In silico* вариантов белков, образующихся за счет таких изменений. Автор использовал достаточный набор современных методов, обеспечивающих надежность полученных результатов. Результаты исследований статистически обработаны адекватно.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом RBSK1 и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;
- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;
- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 – 6 статей.

Автор выступал с докладами по материалам результатов собственных исследований и по проблемам, рассматриваемым в диссертации, в конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных. Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ *RVSK1*, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи, важной для специальности «иммунология», т.к. в исследовании получены новые данные о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита *RVSK1*, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама..

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

Руководитель программы клинической иммунологии, аллергологии
КФ "Университетский медицинский центр" Назарбаев Университета
Президент Казахской ассоциации иммунодефицитов
Главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог
взрослый МЗ РК, д.м.н. РК и РФ



Ковзель Е.Ф.

На обработку персональных данных согласна Е Ковзель

Подпись

Ковзель Елена Федоровна

ЗАВЕРЯЮ

Начальник ДУЧР КФ University Medical Center

Ж.М. Насырова

Адрес: 101000, Астана, ул Керей жанибек, 5\1, 46. Телефон +7 (717) 2 692450
umc@umc.org.kz

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шинвари Хайбера на тему:
«Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RVSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология)

Первичные иммунодефициты (ПИД) или Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) современная область клинической и фундаментальной иммунологии, позволяющая проникнуть в молекулярные взаимодействия в иммунной системе в частности и в организме в целом. ВОИ, так же известные, как первичные иммунодефициты – очень разнообразная патология, которая представляется редкой в популяции по отдельным синдромам, но в целом приобретает серьезный вес в иммунопатологии человека.

В данной работе представлены актуальные исследования в области первичных иммунодефицитов, которые в настоящее время являются перспективными и передовыми не только в России, но и в мире.

Изучение дефицита RVSK1 (NOIL1) помогает понять, какие механизмы и молекулярные взаимодействия могут привести к повышенной чувствительности к инфекциям при аутовоспалительном заболевании. Эти знания могут помочь в диагностике и лечении аутовоспалительных заболеваний и могут иметь более широкое значение для понимания другой иммунопатологии.

Изучение новых кандидатов генов для врожденной нейтропении улучшает наше понимание генетической основы заболевания, улучшает диагностику и прогноз, позволяет проводить целенаправленное лечение и терапию, а также развивает научные знания о биологии нейтрофилов. В конечном итоге эти исследования способны улучшить уход за пациентами и результаты лечения людей с врожденной нейтропенией.

Изучение несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (nsSNP) в генах иммунной системы позволяет понять генетическую основу заболеваний, связанных с иммунитетом, влияние генетических вариаций на структуру и функцию белков, подходы персонализированной медицины и обнаружение биомаркеров. Эти знания могут способствовать лучшему пониманию биологии иммунной системы и разработке более целенаправленных и эффективных методов коррекции иммунопатологии. Иммунная система опирается на огромное количество белков, включая рецепторы, цитокины и антитела, которые играют важную роль, и изменения в этих белках, вызванные nsSNP, могут влиять на их взаимодействие с другими молекулами, нарушать сигнальные пути или изменять функции иммунных клеток.

При проведении современного анализа больших данных в иммунологии методы биоинформатики оказываются первостепенной значимости. Эти методы предполагают применение вычислительных алгоритмов и методов анализа данных для анализа огромного количества геномных и протеомных данных. Это позволяет выявить генетические

варианты, вызывающие иммунопатологию, понять их функциональное влияние на белки иммунной системы. Интеграция различных биоинформационных инструментов, включая симуляцию молекулярной динамики, позволяет быстро и эффективно проводить оценку влияния различных nsSNP на молекулы иммунной системы, являющимися ключевыми для конкретных иммунодефицитов. Все это определяет данную диссертацию как актуальную в области иммунологии.

В автореферате представлено обоснование выбранной темы исследования, её актуальность, четко сформулирована цель и задачи, изложена научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Раздел "Материалы и методы" представляет достаточно подробную характеристику примененных в исследовании методов, которые позволяют на современном уровне оценивать вероятную патогенность генетических вариантов генов иммунной системы, в том числе *in silico* оценка вариантов белков, возникающих в результате таких изменений. Автор применяет обширный набор современных методов, обеспечивающих достоверность полученных результатов. Результаты исследования грамотно обработаны статистически.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме,

- выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом RBSK1 и относительно здоровых лиц;

- проанализированы новые варианты генов *TCIRG1* и *ELANE* на предмет их влияния на соответствующие белки, оказывающие влияние на функции нейтрофилов;

- впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении, которые в будущем могут быть использованы для диагностики болезни и разработки патогенетически обоснованных методов лечения;

- проанализированы новые варианты генов *CCBE1*, *FAT4* и *ADMATS3*, определено их влияние на структуру и функцию соответствующих белков, роль которых может быть значительной в патогенезе формирования синдрома Хеннекама.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из них в изданиях, рецензированных ВАК, имеющих категорию К1 – 4 статьи, индексируемых в МБД Scopus, квартиль Q1 – 2 статьи, индексируемых в МБД WoS и Scopus, квартиль Q2 – 1 публикация, в МБД Scopus Q3 и Q4 – 6 статей.

Автор выступал с докладами по материалам результатов собственных исследований и по проблемам, рассматриваемым в диссертации, в конгрессах и конференциях различного уровня – российских и международных. Исследования внедрены как в учебные и научные организации, так и в практическое здравоохранение.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера на тему: «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленная на соискание ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи, важной для специальности «иммунология», так как в исследовании получены новые данные о влиянии конкретных однонуклеотидных полиморфизмов на определенные белки иммунной системы, составляющих патогенетическую основу формирования первичных иммунодефицитов (врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама), а также представлен перечень новых генов-кандидатов для врожденной нейтропении.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология, иммунология (3.2.7. Иммунология).

Профессор факультета инфокоммуникационных технологий
федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»
кандидат технических наук
доктор экономических наук
профессор

Максимова Татьяна Геннадьевна

Контактные данные: Максимова Татьяна Геннадьевна
Адрес: Кронверкский пр., д.49, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101
Тел.: +7 (812) 232-97-04
Сайт: <https://itmo.ru/ru/>
E-mail: tgmaximova@itmo.ru, od@itmo.ru

Подпись
удостоверяю
Менеджер ОПС
Виноградова А.Д.

Максимовой Т.Г.



Отзыв на автореферат диссертации

Шинвари Хайберт

«Новые варианты генов в оценке врождённых ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врождённая нейтропения, синдром Хеннекама»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «иммунология».

Стремительное развитие всестороннего информационного сопровождения научной деятельности, включающее поддержку специализированных библиотек данных, инструментария визуализации и представления, комплексную статистическую обработку, компьютерное моделирование, машинное обучение и искусственный интеллект, ставит перед научным сообществом задачи развития междисциплинарных направлений анализа данных в каждой отрасли науки. В данном случае речь идёт о системной вычислительной иммунологии с привлечением инструментария биоинформатики, молекулярного моделирования, графовых методов, нейросетевого предсказания. Если отвлечься от методологии, то работа лежит в областях иммуногенетики и системной биологии.

Диссертация построена на изыскании генетических первопричин и выявлении биологических механизмов их реализации для нескольких синдромов, развивающихся в результате врождённых дисфункций иммунитета, а именно врождённой нейтропении, синдрома Хеннекама и дефицита RBSK1. В каждом случае подходы, по причинам различия в целях и подзадачах, несколько отличаются. Общим является выявление в различных базах данных списка несинонимичных однонуклеотидных замен в генах, связанных с заболеванием, выявление более вредоносных мутаций, анализ их экспрессии, предсказания 3D-структур кодируемых ими белковых глобул с помощью I-Tasser, AlphaFold2, изучения их стабильности, сохранения исходной структуры, нарушения консервативности и функциональности методами докинга и молекулярной динамики, моделирования белок-белковых взаимодействий опять же с использованием широкого набора биоинформатических инструментов и сервисов. Проводятся некоторые изыскания на тему диагностики и терапии в рамках возможностей современного инструментария. Так, для врождённой нейтропении был проведён поиск генов-кандидатов на болезнетворность, для случая с дефицитом RBSK1 изучено снижение экспрессии генов сигнальных путей иммунного ответа, воспалительного ответа, фосфорилирования, апоптоза, для синдрома Хеннекама более скрупулёзно изучается влияние мутаций на структуру

и функцию белков. Там где это возможно автор старается верифицировать результаты моделирования *in silico* с помощью других компьютерных методов.

В качестве заключения можно сказать, что работа показывает, сколь тернист путь анализа данных в биологии и что на нем открывается ряд возможностей, недостижимых в рамках стандартных научных подходов. Автор продемонстрировал способность справиться с этим замысловатым, многогранным и быстро меняющимся инструментарием. В автореферате есть некоторые неточности, к примеру AlphaFold2, метод предсказания пространственной структуры, упоминается как инструмент проведения молекулярной динамики, но в целом из текста содержимое работы ясно.

Ознакомление с рефератом диссертации Шинвари Хайберт позволяет сделать вывод, что диссертация выполнена на высоком научном уровне, имеет практическую перспективу и отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «иммунология»

Заведующий лабораторией
математической кибернетики ОИПИ НАН Беларуси,
д.физ.-мат. наук, профессор



 А.В. Тузиков

Старший научный сотрудник лаборатории
математической кибернетики ОИПИ НАН Беларуси,
к.физ.-мат. наук



 А.В. Батяновский

Объединённый Институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси (г. Минск) Адрес: 220012, Беларусь, Минск, ул. Сурганова 6.
Телефон: +375 17 270-31-35, E-mail: itekan@newman.bas-net.by. Сайт:
<http://www.uiip.bas-net.by>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шинвари Хайбера на тему «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RBSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 - «Аллергология, иммунология» (3.2.7 - «Иммунология»)

Современные методы и технологии высокопроизводительного и глубокого анализа характеристик функционирования иммунной системы человека на различных масштабах регуляции позволили перейти к новому уровню исследования молекулярно-генетических механизмов развития иммунозависимых и иммуноопосредованных патологий человека. К их числу относятся первичные иммунодефициты. Наличие врожденных ошибок иммунитета приводит к развитию повышенной восприимчивости к инфекциям, аутоиммунным процессам, аутовоспалительным заболеваниям, злокачественным опухолям или аллергии. Большие данные, которые генерируются в результате геномных исследований ставят задачу разработки эффективных биоинформационных и вычислительных методов для получения знаний о системных механизмах реализующих функцию генов и их вариантов на уровне иммунной системы и других систем организма человека. Целью работы является оценка патогенности известных генетических вариантов врожденных иммунодефицитов и включение новых кандидатных вариантов в список причинно-значимых для определения молекулярно-генетических основ врожденных патологий человека и механизмов их проявления, что определяет чрезвычайную актуальность данной работы. В задачи исследования входили (1) разработка и программная реализации инструментов вычислительной иммуноинформатики, (2) их сопряжение с существующими базами знаний о структуре и функции различных генов для (3) интеграции новых и имеющихся данных о генетической природе дефицита RBSK1, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

В автореферате диссертации информативно представлено состояние современных исследований в области врожденных иммунодефицитов и существующие проблемы понимания патогенетических механизмов, требующие дальнейшей детализации на молекулярно-генетическом уровне. Продемонстрировано уверенное владение широким спектром методов биоинформационного анализа при работе с данными полногеномного секвенирования и однонуклеотидных полиморфизмов и их интеграции с современными базами данных и знаний о функциях белков, генов и сигнальных путях реализации соответствующих функций.

Заслуживает особого внимания реализация в диссертационной работе функциональных возможностей широчайшего набора вычислительных инструментов для анализа структуры и стабильности белков, белок-белковых взаимодействий, функционального обогащения, ко-экспрессии генов, 3D-

моделирования структуры белков дикого и мутантного типов и молекулярной динамики. Соответствующая вычислительная методология моделирования и анализа реализована в системах программирования Python и R, в том числе с использованием технологий суперкомпьютерных расчетов. Следует отметить, что разработанный мета-алгоритм последовательного использования методов биоинформационного анализа может быть использован при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

В ходе выполненных исследований впервые выявлены различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови у лиц с дефицитом RVSK1 и относительно здоровых лиц и проведен их анализ на предмет их влияния на соответствующие белки. Впервые выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении и новые несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы в причиннозначимых генах синдрома Хеннекама, оказывающие значительное влияние на структуру и функцию этих белков.

Результаты исследований, представленные в автореферате Хайбера Шинвари опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в МБД WoS и Scopus, в том числе в журналах первого квартиля.

По автореферату имеются следующие замечания:

1. Не конкретизирован личный автора в совместных публикациях.
2. Использование слова «симуляция» представляется не вполне естественным. Более привычным аналогом является «моделирование», «модельные расчеты».
3. На Рис. 3 справа срезан текст, а для представленной слева сети не указано, что означают ребра графа.

Несмотря на указанные замечания, автореферат позволяет составить ясное представление о высоком уровне проведенных исследований и чрезвычайно эффективности разработанной вычислительно технологии анализа молекулярно-генетических данных, что позволило получить новые фундаментальные и практически значимые представления о причинно-следственных взаимоотношениях в сложной биомедицинской системе «гены-патология».

С учетом вышеизложенного, автореферат диссертации позволяет сделать вывод о том, что диссертация Хайбера Шинвари «Новые варианты генов в оценке врожденных ошибок иммунитета: дефицит RVSK1, врожденная нейтропения, синдром Хеннекама», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи для специальности «иммунология» – использование биоинформационных и вычислительных методов для анализа больших данных различной природы с целью поиска возможных молекулярных механизмов патогенеза иммунозависимых заболеваний. В целом, диссертационная работа

соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.036.2023), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Хайбера Шинвари заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – иммунология.

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт вычислительной
математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук (ИВМ РАН)

Г.А. Бочаров

13 июня 2023 г.

Организация:

119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН

Телефон +7(495)9848120+3766

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru, gbocharov@gmail.com

Подпись сотрудника ИВМ РАН д.ф.-м.н. Бочарова Г.А. заверяю:

Ученый секретарь ИВМ РАН,

профессор, доктор физико-математических наук

В.П. Шутяев



13 июня 2023 г.