



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА**
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

27.10.2021г.

№ _____

Москва

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гордуковой Марии Александровны
«Разработка и валидация количественного метода анализа молекул ДНК TREC и
KREC для диагностики первичных иммунодефицитных состояний»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) или врожденные ошибки иммунитета – группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся нарушением различных механизмов иммунной защиты, и проявляющихся рецидивирующими инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, а также повышенной частотой злокачественных новообразований. При многих формах ПИДС уже первое инфекционное заболевание является инвалидизирующим или смертельным. Кроме того, отсрочка постановки диагноза ПИД чревата необратимыми изменениями в органах, которые можно предотвратить при своевременно начатом патогенетическом лечении. Поэтому особенно остро стоит вопрос неонатального скрининга ПИД.

Количество кольцевых структур ДНК TREC (T-cell recombination excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в периферической крови является признаком успешной V(D)J-рекомбинации и завершения формирования T- и B-клеточных рецепторов, соответственно, и маркером адекватного T и B лимфопоэза.

Ранее было невозможно идентифицировать детей с ПИДС до проявления клинических симптомов тяжелых инфекций. Использование разработанного в диссертационном исследовании Гордуковой М.А. набора реагентов для количественного мультиплексного определения TREC и KREC в сухих пятнах крови дает возможность выявлять больных с тяжелыми формами ПИДС, а также детей с Т- и/или В-клеточной лимфопенией при стандартном заборе материала у новорожденных, и в цельной крови у детей более старшего возраста при подозрении на ПИДС, связанный со сниженным количеством Т- и В-лимфоцитов.

Ежегодная рождаемость детей с ПИДС составляет не менее 1 на 16–17 тыс. новорожденных. Минздравом РФ было принято решение о расширении неонатального скрининга до 36 нозологий, в числе которых и ПИДС. В связи с этим, актуальность разработки и клинической валидации набора реагентов, установление референсных интервалов и граничных значений для различных типов ПИД, не вызывает сомнений. Ранняя диагностика ПИДС позволит детям с генетическими дефектами иммунитета получить патогенетическое лечение до клинической манифестации заболевания, что значимым образом повлияет на снижение уровня инвалидизации и смерти у больных с ПИДС.

Несмотря на то, что ПИДС считаются редкими заболеваниями, в работу Гордуковой М.А. были ретроспективно включены образцы от 40 детей с подтвержденным клинически и лабораторно диагнозом ТКИН и проспективно и в динамике включались образцы крови от 23 детей с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, и более сотни образцов от детей с другими типами ПИД, в том числе с синдромами Луи-Бар, Ниймеген и ДиДжорджи. Во всех случаях для определения граничных значений TREC и/или KREC с помощью ROC-анализа были подобраны сопоставимые по возрасту контрольные группы здоровых детей достаточного объема. Для определения референсных интервалов была использована выборка из 2739 индивидуальных образцов пятен крови на картах Гатри. Для обсчета результатов в исследовании применялись адекватные статистические подходы и критерии. Все это позволяет говорить о достоверности полученных результатов.

Проведенное диссертационное исследование заключают 8 выводов и практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, и в полной мере соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Набор реагентов прошел клинические испытания и имеет регистрационное удостоверение, что позволяет использовать его в рутинной клинической практике. Разработанный набор реагентов, а также выводы и положения диссертационного исследования, внедрены в научную и практическую работу отделения Иммунологии и аллергологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, медико-генетической лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также используется сетью коммерческих лабораторий.

Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, нашли отражение в 13 публикациях в рецензируемых журналах, в 1 патенте, и были представлены на национальных и европейских конференциях и конгрессах.

Диссертация, изложенная в представленном автореферате, может быть рассмотрена как завершенная научно-исследовательская работа, выполненная на высоком методическом уровне. Результаты проведенной работы достоверны, выводы обоснованы и соответствуют полученным результатам. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Гордуковой М.А. на тему «Разработка и валидация количественного метода анализа молекул ДНК TREC и KREC для диагностики первичных иммунодефицитных состояний», соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 в редакции от 11.09.2021, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.10 - клиническая

лабораторная диагностика.

Заведующая отделением клинической иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Анна Юрьевна Щербина



Подпись доктора медицинских наук, профессора Щербины А.Ю. заверяю

*Главный ученый секретарь
ФГБУ, НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России
д.м.н. профессор
Елена Александровна*



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: +7 495 287 65 70
e-mail: info@fnkc.ru
Адрес официального сайта: <https://fnkc.ru>