

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора РАН Андриевской Ирины Анатольевны на диссертационную работу Цепокиной Анны Викторовны на тему «Роль *HLA-DRB1* и *HLA-G* в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца у детей» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология

### Актуальность проблемы

Врожденные пороки сердца (ВПС) – наиболее распространенная аномалия развития плода, приводящая к инвалидизации и смертности в детском возрасте. Современные достижения в кардиологии и кардиохирургии позволили сделать огромный шаг в диагностике и лечении ВПС, однако этиология данного заболевания остается не до конца изученной. В связи с тем, что в патогенез ВПС включает в себя комплекс взаимовлияющих факторов. При изучении патогенеза врожденных пороков сердца особое внимание уделяется состоянию здоровья родителей, особенно женщин, так как на протяжении всей беременности плод находится в непосредственном контакте с материнским организмом. На сегодняшний день малоизученными остаются иммунные и иммуногенетические механизмы, ассоциированные с риском развития врожденных пороков сердца в последующих поколениях. Таким образом, изучение иммунных и иммуногенетических особенностей родителей и их вклад в патогенез врожденных пороков сердца является чрезвычайно важным аспектом, который обладает не только фундаментальной, но и практической значимостью.

Диссертация Цепокиной Анны Викторовны посвящена решению важной проблемы патологической физиологии – изучению патогенеза развития врожденных пороков сердца и роли иммунных и иммуногенетических особенностей родителей в данном процессе.

## Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования Цепокиной Анны Викторовны не вызывает сомнения. Соискателем проведено оригинальное исследование, в результате которого проанализирован вклад женских генотипов *HLA-G 3'UTR* 14-bp ins/del в патогенез врожденных пороков сердца. Впервые показано, что родительские патологические и протективные аллели *HLA-DRB1* (мужской *HLA-DRB1\*09* и женский *HLA-DRB1\*10*) и сочетания мужских *HLA-DRB1\*11/HLA-DRB1\*15* и *HLA-DRB1\*4/HLA-DRB1\*15* аллелей и женских *HLA-DRB1\*08/HLA-DRB1\*11* аллелей ассоциированы с развитием врожденных пороков сердца у детей. Кроме того, в результате проведенного исследования впервые определено, что наличие общих аллелей для супругов является одним из факторов, обуславливающих развитие врожденных пороков сердца. А также описана роль иммунных нарушений в системе «мать-плод», выявленных посредством краткосрочной смешанной культуры лимфоцитов супругов, и их патогенетическая значимость в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автор расширяет представления о механизмах развития врожденных пороков сердца. Цепокиной Анной Викторовной получены данные о вкладе иммуногенетических факторов в предрасположенность к развитию врожденных пороков сердца.

В целом полученные результаты раскрывают новые перспективы в разработке способов профилактики развития данного патологического состояния на этапе планирования беременности в парах группы риска. Результаты исследования могут быть применены как в учебном процессе медицинских и биологических ВУЗов, а также в перинатальных центрах.

## Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Научные данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, и сделанные на их основании выводы доказаны использованием современных

генетических и иммунологических методов исследования, достаточным объемом выборки и детальным статистическим анализом, что позволяет рассматривать полученные результаты как достоверные и объективные. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. Материалы диссертационного исследования прошли апробацию на конференциях международного, всероссийского и межрегионального уровня, опубликовано 8 печатных работ, из них 5 – в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, из которых 2 – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 патента на изобретение, а также методические рекомендации «Иммунологический метод прегравидарного прогнозирования риска формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний», утвержденные начальником ДОЗН Кемеровской области.

#### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и содержит все необходимые разделы, которые освещают актуальность исследования, современное состояние проблемы, цель и задачи, описание материалов и методов исследования, результаты и обсуждение, заключение и список литературы. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 9 рисунков и 22 таблицы. Список литературы содержит 177 источников (37 отечественных и 140 иностранных).

Во введении автор раскрывает актуальность своего исследования, степень разработанности темы и ее научную новизну, формулирует цель и задачи диссертационной работы, представляет материалы и методы исследования, практическую значимость работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и посвящен анализу имеющихся сведений о современном состоянии вопроса по изучению этиологии и патогенеза врожденных пороков сердца у детей. Использовано достаточное количество литературных источников, что говорит о глубоком анализе

диссертантом изучаемой проблемы. Вторая глава диссертационного исследования посвящена описанию исследуемых групп и используемых методов.

В третьей главе подробно изложены результаты собственных исследований, касающиеся вклада аллелей и генотипов *HLA-G* и *HLA-DRB1*, обладающих патогенетической и протективной значимостью, в предрасположенность к развитию врожденных пороков сердца. Также в представленной главе описывается роль экспрессии молекул HLA-DR на женских лимфоцитах как одного из предикторов развития врожденных пороков сердца. Глава иллюстрирована таблицами, что упрощает восприятие материала. В четвертой главе автор подробно обсуждает результаты исследования.

В заключении автор резюмирует полученные данные и представляет схему, показывающую роль иммуногенетических факторов в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца.

Выводы соответствуют поставленной цели и обозначенным задачам исследования, а также конкретизируют наиболее значимые результаты работы.

#### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Цепокиной Анны Викторовны нет, но после прочтения диссертации, возник ряд вопросов:

1. Учитывались ли сопутствующие *HLA*-ассоциированные заболевания у матерей основной и контрольной групп?
2. Различалась ли частота встречаемости аллелей *HLA-DRB1* у мальчиков и девочек основной и контрольных групп?
3. Как Вы видите дальнейшее применение полученных данных в клинической практике?

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным**

#### **Положением о присуждении степеней**

Диссертационная работа Цепокиной Анны Викторовны на тему: «Роль *HLA-DRB1* и *HLA-G* в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических

наук по специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология, является актуальной по направленности исследования и завершённой научно-квалификационной работой.

По своей актуальности, научному уровню, объёму проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений и выводов диссертационная работа Цепокиной Анны Викторовны «Роль *HLA-DRB1* и *HLA-G* в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца у детей» полностью соответствует п. 9,10,11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, с изменениями Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

Заведующий лабораторией механизмов  
этиопатогенеза и восстановительных процессов  
дыхательной системы при неспецифических  
заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД,  
доктор биологических наук,  
профессор РАН

Андриевская Ирина Анатольевна

Подпись И.А. Андриевской заверяю

*Ирина Андреевна Андреева*  
*нов ФПД ФПД*  
*Котухов В.А.*  
*05.08.2022*

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы Диссертационного совета Д 001.038.02.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»,  
675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Калинина, д.22  
Телефон: +7(4162)77-28-08, e-mail:dncfpd@dncfpd.ru