

СТЕНОГРАММА

заседания совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 10)

г. Екатеринбург

07 сентября 2022 г.

Председатель заседания – Юшков Б.Г., заместитель председателя Совета Д 004.027.02, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

Секретарь – Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

«Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленной Черемохиным Д.А. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Научные руководители:

- Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ
- Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор

Официальные оппоненты:

- Калинина Н.М., д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург),
- Снимщикова И.А., д.м.н., профессор (г. Орел).

Ведущая организация – ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (Санкт-Петербург)

Екатеринбург – 2022

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее - дис. совета), чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

Открывает заседание дис. совета. Зачитывает повестку заседания: защита диссертационной работы Черемохина Дмитрия Андреевича, очного аспиранта Института иммунологии и физиологии УрО РАН, врача клинической лабораторной диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки.

Научные руководители:

- *Тузанкина Ирина Александровна*, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.
- *Черешнев Валерий Александрович*, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

Официальные оппоненты:

- *Калинина Наталия Михайловна*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.
- *Снимщикова Ирина Анатольевна*, д.м.н., профессор, директор Медицинского института, заведующая кафедрой иммунологии и

специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

Ведущая организация - Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (Санкт-Петербург).

Напоминает о том, что заседание будет проведено в очном и удаленном интерактивном режимах в соответствии с требованиями, указанными в следующих документах:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).

- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

- Приказ зам. директора по научной работе ИИФ УрО РАН (и.о. директора) № 21 от 29.08.2022 «О проведении заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д.004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН в очном и удаленном интерактивном режимах», ходатайство председателя дис. совета о возможности проведения заседания очно и в удаленном интерактивном режиме.

Отмечает, что, так как председатель диссертационного совета Валерий Александрович Черешнев является научным руководителем, был издан приказ и.о. директора Института иммунологии и физиологии о том, что это заседание проводится очно/заочно и поручено провести заместителю председателя нашего дис. совета ему (Юшкову Борису Германовичу).

Информирует также о том, что по указу Губернатора Свердловской области с 3 июня 2022 года в области отменен масочный режим (Указ «О

внесении изменений в Указ Губернатора Свердловской области от 19.03.2020 г. № 100-УГ «О введении на территории Свердловской области режима повышенной готовности и принятии дополнительных мер по защите населения от коронавирусной инфекции (COVID-2019) № 271-УГ).

Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне для оглашения информации технического характера, позволяющей открыть настоящее заседание.

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02. Уважаемые члены Совета, уважаемый председатель. На заседании сегодня присутствуют 16 членов диссертационного совета. Кворум имеется. По специальности защищаемой диссертации 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология – 7 докторов медицинских наук, остальные 9 членов совета представляют специальность «патологическая физиология». Перечисляет пофамильно присутствующих членов дис. совета

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
4	Бельтюков Евгений Кронидович	д.м.н., профессор, член-корр. РАН, 14.03.09, медицинские науки	очно	
5	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	

6	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
9	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
10	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки	очно	
11	Леонтьев Сергей Анатольевич	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки;	очно	
12	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
13	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки		онлайн
14	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки;		онлайн
15	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
16	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
<i>Итого</i>			14	2

Таким образом, 14 членов диссертационного совета присутствуют очно. Дистанционно принимают участие 2 члена дис. совета: Сарапульцев Петр Алексеевич, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки; Черешнева Маргарита Владимировна, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки.

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Бейкин Я.Б., д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки, Зурочка А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки, Мальчиков И.А., д.м.н., 14.03.09, медицинские науки, Цывьян П.В., д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки, Якушева М.Ю., д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Уточняет, есть ли вопросы к Ирине Александровне по кворуму и персоналиям. Вопросов нет. Таким образом, кворум имеется и можно приступить к основной части заседания. Уточняет, есть ли возражения (*возражений нет*).

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02. Напоминает о том, что членам дис. совета, подключенным удаленно, нельзя отключать видеокамеру и звук в течение всего заседания, за исключением технического перерыва.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Если вопросов больше нет, предлагает приступить к защите. Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне для оглашения информации о поступивших документах.

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета. Оглашает содержание представленных соискателем документов:

- заявление Черемохина Д.А. от «29» июня 2022 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров, заверенный гл. специалистом ОК Института иммунологии и физиологии УрО РАН;
- копия диплома специалиста от 19.06.2019 г., с приложением, присвоена квалификация «врач-биохимик» по специальности «медицинская биохимия», выдан Сибирским гос. медицинским университетом в 2019 г. (г. Томск);
- копия диплома об окончании аспирантуры от 29.06.2022г., с приложением, по направлению подготовки «Фундаментальная медицина», присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь», выдан ИИФ УрО РАН;
- копия свидетельства об аккредитации специалиста от 09.07.2019, по специальности «Медицинская биохимия», профессор стандарт «врач-

биохимик», дано право на осуществление медицинской деятельности на территории России, выдано ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск);

- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 29 июня 2022 г.,

- информация о размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 05 июля 2022 г.

- объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ВАК – 06 июля 2022 г.;

- информационная справка о Черемохине Д.А. (сведения о научных руководителях, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);

- обоснование утверждения двух научных руководителей;

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала: оригинальность диссертации – 88,02 %, автореферата – 84,26 %;

- диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН своевременно – за два месяца в соответствии с требованиями ВАК – 14 июля 2022 года.

- 2 акта внедрения и 3 справки о внедрении результатов диссертационного исследования:

- *в научно-исследовательскую деятельность* лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН. Справка утверждена зам. директора по научной работе, д.б.н., доцентом Даниловой И.Г.;

- *в учебный процесс* аспирантуры ИИФ УрО РАН. Справка утверждена зам. директора по научной работе, д.б.н., доцентом Даниловой И.Г.;

- *в практику работы:*

- Минздрава Свердловской области по разбору случаев младенческой и детской смертности. Справка утверждена начальником отдела организации

медицинской помощи матерям и детям Минздрава Свердловской области Савельевой Еленой Викторовной;

- ГАУЗ СО «Областная клиническая больница» по ведению пациентов с врожденными пороками сердца. Акт утвержден главным врачом Аверьяновым Олегом Юрьевичем;

- ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». Акт утвержден главным врачом Николаевой Еленой Борисовной.

- список научных трудов по теме диссертации - 8 публикаций, из них 5 – в рецензируемых ВАК научных изданиях и входящих в международные базы данных Scopus, PubMed, 1 монография (в соавторстве), остальные в других изданиях; восьмая статья, опубликованная Российском иммунологическом журнале, вышла после того как автореферат был размещен на сайтах Института иммунологии и физиологии УрО РАН и ФИС ГНА;

- авторефераты диссертации разосланы 09 июля 2022 года в 33 организации, из них 7 обязательных адресов и 26 дополнительных;

- приказ № 21 от 29.08.22г. и.о. директора ИИФ УрО РАН Даниловой И.Г. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Черемохина Д.А. в очном и удаленном интерактивном режиме;

- согласие Черемохина Д.А. о проведении заседания дис. совета по защите его диссертационной работы в очном и дистанционном режиме.

- заявления участников заседания (членов дис. совета: Сарапульцева П.А. и Черешневой М.В.) об участии в заседании дис. совета в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093.

Зачитывает *характеристику*.

Характеристика предоставлена заведующей отделом аспирантуры Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Черемохин Дмитрий Андреевич, 05.12.1994 года рождения, обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН по направлению подготовки 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (Фундаментальная медицина) с сентября 2019 года по настоящее время.

За период обучения Черемохин Дмитрий Андреевич зарекомендовал себя способным, дисциплинированным и прилежным студентом. Настойчиво осваивал материал учебных дисциплин. По основным общеобразовательным и специальным дисциплинам получал отличные и хорошие оценки. Выпускная квалификационная работа на тему: «Фенотипические и молекулярно-генетические проявления первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца» отличается самостоятельностью и носит творческий характер.

При прохождении педагогической практики на кафедре иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени 1-го Президента России Б.Н. Ельцина» и научной практики в лаборатории молекулярной диагностики ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР» Черемохин Д.А. показал хорошие знания фундаментальных основ медико-биологических наук и навыки их практического применения. Зарекомендовал себя как исполнительный и добросовестный аспирант, обладающий аналитическим мышлением. О приобретении высокой профессиональной подготовки в процессе обучения свидетельствуют характеристики, полученные Черемохиним Д.А. с мест прохождения практик.

Черемохин Д.А. активно участвовал в научно-исследовательской работе, выступал на международных конференциях и конгрессах.

Черемохин Д.А. способен к профессиональной деятельности в соответствии с полученной квалификацией, обладает способностью к

творческой деятельности и может быть рекомендован к соисканию ученой степени кандидата медицинских наук.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Уточняет, есть ли вопросы у членов совета по представленным документам. Вопросов нет, предоставляет слово Черемохину Дмитрию Андреевича для доклада (20 минут на изложение основных положений диссертации).

Черемохин Д.А. Докладывает основные положения диссертационной работы (доклад на DVD-R).

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предлагает членам дис. совета задавать вопросы. Предоставляет слово Бельтюкову Евгению Кронидовичу.

Бельтюков Е.К., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор. Дмитрий Андреевич, Вы сказали, что в Свердловской области 496 пациентов с первичными иммунодефицитами и 11 % – это пациенты с синдромом ДиДжорджи, а остальная структура как представлена? Это первый вопрос. И второй – врожденные иммунодефициты в Свердловской области 1:2000. А в других регионах России какая ситуация?

Черемохин Д.А. Уважаемый Евгений Кронидович, структура, в принципе, не сильно отличается от всероссийской структуры первичных иммунодефицитов. На первом месте стоят иммунодефициты с нарушением гуморального звена, то есть антительные дефекты, они составляют порядка 60 % случаев. На втором месте находятся первичные иммунодефициты с синдромальными проявлениями, и большую часть из них занимает синдром ДиДжорджи. В Свердловской области, по нашему регистру, ситуация такая же, не включая постмортальные случаи. То есть, официальной регистр, который ведется Власовой Еленой Викторовной заведующей отделением клинической иммунологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», находится в таком же состоянии.

Бельтюков Е.К., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор. И ответ на второй вопрос, пожалуйста.

Черемохин Д.А. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в других регионах. На самом деле вопрос не простой, потому что не везде очень хорошо ведется работа по составлению регистров. То есть очень хороший регистр, который ведется в Москве – это всероссийский регистр. Очень хорошая команда у нас в Свердловской области. Если честно, по остальным регионам я не смогу сориентировать, но думаю, по факту, распространенность первичных иммунодефицитов такая же.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Евгений Кронидович, Вы удовлетворены ответом?

Бельтюков Е.К., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор. Да, удовлетворен.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставляет слово Даниловой Ирине Георгиевне.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Дмитрий Андреевич, Вы определяли маркеры ПИД – TREC и KREC. В зарубежной литературе или в других научных школах применяются ли какие-то другие генетические маркеры для установления, в частности, этого заболевания или только TREC и KREC – это наше ноу-хау в России?

Черемохин Д.А. Уважаемая Ирина Георгиевна, конечно, это не наше ноу-хау. Оно за рубежом применяется уже достаточно широко, в очень многих странах ведется массовый неонатальный скрининг на первичные иммунодефициты, в частности, на ТКИН и агаммаглобулинемию, посредством именно этих молекул. Но хочется сказать, что и наша страна в 2023 году тоже уже начнёт массовый неонатальный скрининг – это большой шаг вперед. По поводу молекулярно-генетических маркеров, которые выявляются методами молекулярной генетики, о них я не слышал, но, конечно, можно установить диагноз первичного иммунодефицита

посредством диагностики уже прицельной, например, по поиску патогенных вариантов или перестроек хромосомных – это тоже считается молекулярно-генетическими исследованиями. Но, в любом случае, «золотым стандартом» при диагностике иммуноопосредованных заболеваний являются проточная цитометрия и ИФА-диагностика, без них нам никуда не деться.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. А если не ПИД, а вторичные иммунодефициты, то TREC и KREC меняются, они сочетаются с этими видами иммунодефицитов?

Черемохин Д.А. Ирина Георгиевна, конечно, данная технология по исследованию молекул TREC была разработана для мониторинга состояния пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и изначально применялась именно для этой цели. В настоящее время практика за рубежом показывает, что эти показатели можно использовать, например, для мониторинга после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что является основным терапевтическим методом при первичных иммунодефицитах.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Как тогда отличить первичный и вторичный иммунодефицит по показателям TREC и KREC?

Черемохин Д.А. Как я уже говорил, показатели TREC и KREC не являются определяющими, то есть, в любом случае, сниженные значения TREC и KREC являются сигналом для того, чтобы на этого пациента обратили внимание другие специалисты, которые уже более точно смогут установить диагноз.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Спасибо.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Ирина Георгиевна, Вы удовлетворены ответом?

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Да.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставляет слово Чистяковой Гузель Нуховне.

Чистякова Г.Н., д.м.н., профессор. Дмитрий Андреевич, у Вас достаточно большое количество недоношенных детей, есть даже дети с экстремально низкой массой тела (22-28 недель беременности). Скажите, это ПИД или все-таки – это недостаточность развития, так скажем, незрелость иммунной системы?

Черемохин Д.А. Я, если разрешите, представлю слайд, где был указан показатель TREC по степени доношенности. На слайде видно, что постепенно с увеличением гестационного возраста увеличивается и показатель TREC. Это, конечно, не является показателем первичного иммунодефицита. Это является следствием того, что такие дети появились намного раньше на свет, чем им полагалось, то есть – это несостоятельность их системы иммунитета.

Чистякова Г.Н., д.м.н., профессор. Есть ли рекомендации: определять у таких детей TREC и KREC в динамике, на Ваш взгляд?

Черемохин Д.А. По моему мнению – как это должно происходить: во-первых, естественно, так как это массовый неонатальный скрининг (если говорить на будущее), мы не можем избегать этих детей и не брать у них образец после того, как они родились. Единственное, что должно быть – это то, что к ним должны быть применены собственные референсные интервалы, но для их разработки нужно иметь более обширную группу, чем было представлено в нашей работе. И дополнительно, если получали сниженные значения скринирования, то есть определенная практика взятия повторного образца – ре-теста, на 7 сутки. Сейчас данные схемы находятся в активной разработке. Когда они будут утверждены, тогда мы будем с ними работать.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Гузель Нуховна, Вы удовлетворены ответом?

Чистякова Г.Н., д.м.н., профессор. Да.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Пожалуйста, еще вопросы.

Дерябина С.С., к.б.н. Дмитрий Андреевич, как Вы можете объяснить такую разницу в частоте встречаемости синдрома ДиДжорджи, в мире дается 1 на 4000 – 1 на 6000 населения, а Вы даете 1 на 9000, почти на 10000 в Свердловской области?

Черемохин Д.А. Уважаемая Светлана Степановна, я считаю, что, во-первых, это возможно гиподиагностика, а, во-вторых, в Свердловской области в настоящее время очень сложно с диагностическими тестами на этот синдром. На самом деле у нас сейчас есть дети, которые ожидают этого исследования, но до сих пор молекулярного диагноза не получили. Я считаю, что именно с этим связано такое снижение.

Дерябина С.С., к.б.н. Мне было важно услышать слово «гиподиагностика». И, возможно, это следовало отразить в практических рекомендациях – необходимо обращение к специалистам первичного звена.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Остались ли еще желающие задать вопросы? Коллеги, работающие дистантно? Нет. Тогда я задам несколько вопросов. Сразу оговорюсь, что буду задавать вопросы не с позиции иммунолога, а как патофизиолог.

Первый вопрос: в первых строках Вашего автореферата написано «В современном мире врожденные ошибки иммунитета или первичные иммунодефициты...». Можно ли отождествлять ошибки иммунитета с иммунодефицитами?

Черемохин Д.А. В мировой практике сейчас употребляется термин «врожденные ошибки иммунитета», но по факту врожденные ошибки иммунитета являются причиной первичных иммунодефицитов, поэтому, в принципе, отождествление может быть допустимо.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. *Второй вопрос:* у Вас работа

называется «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца». Я не уловил, со своей позиции патофизиолога, пороки сердца – это что? Это компонент симптомокомплекса, или Вы изучали частоту возникновения пороков сердца у детей с врожденным иммунодефицитом? Или же Вы изучали развитие иммунодефицита у детей с врожденными пороками сердца? Что же является основополагающим в Вашей работе?

Черемохин Д.А. Как звучит в нашей работе, мы изучали фенотипические проявления, то есть все дети, которые входили в нашу группу – это были дети с иммунозависимой составляющей, у которых мы определяли наличие врожденных пороков сердца. И, как уже было сказано в докладе, у каждого третьего был порок сердца. Ответить на вопрос, что из них первично, тоже достаточно сложный вопрос. Первичными могут быть и первичные иммунодефициты, которые ассоциированы с врожденными пороками сердца, например, синдром ДиДжорджи, то есть потеря региона 22 хромосомы приводит к нарушению развития в эмбриональном периоде. И оно приводит и к нарушению тимуса, и к нарушению паращитовидных желез, и к нарушению развития сердца. Есть случаи, когда первично может быть сердечно-сосудистая патология, как генетический фактор, и первичный иммунодефицит, как генетический фактор, и это, теоретически, может быть сочетанная патология. Но отменять тот факт, что первичный иммунодефицит есть нельзя, так как практика показывает, что его не замечают. А дети остаются недодиагностированными, и им не оказана правильная патогенетически обоснованная терапия и подготовка их к дальнейшему лечению сердечно-сосудистой системы.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо. *Следующий вопрос:* Вы в работе делаете большой акцент на преждевременные роды. Это могут быть разные причины, может мать не вынашивала беременность, может другие факторы. Это может быть элементом естественного отбора и популяция

избавляется от дефективного организма, чтобы она существовала нормально. С каких позиций Вы это оцениваете? Это хорошо или плохо?

Черемохин Д.А. Уважаемый Борис Германович, я с Вами полностью согласен. Это этический вопрос, достаточно глубокий этический вопрос. То, что мы изучали в нашей работе (течение пренатального этапа) позволило нам говорить о том, что течение беременности характеризовалось достаточно яркими клиническими признаками, но говорить о том, что именно они стали причиной преждевременных родов или первичных иммунодефицитов мы не можем. Вероятнее всего, то, о чем Вы сейчас сказали (о проявлении естественного отбора), именно в этом ключе находились наши пациенты.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Ну и *последний вопрос*. Первый вывод – «первичные иммунодефициты с врожденными пороками сердца – распространенная патология», а дальше «встречающаяся в 37 % летальных случаев...», то есть уже умирают далеко не все. Поясните, почему Вы используете термин, что это «распространенная патология», процент ведь небольшой? Если среди иммунодефицитов, то это одно. А у Вас написано не так.

Черемохин Д.А. Основная идея была в том, что мы работали именно с постмортальными пациентами, и каждый третий из них имел врожденный порок сердца, а это уже считается частым явлением. Также, как я уже говорил, второе место по встречаемости среди детей с иммунозависимой патологией занимают первичные иммунодефициты с синдромальными проявлениями, большую часть которых составляют синдром ДиДжорджи, который в свою очередь также сопровождается врожденными пороками сердца. Поэтому мы позволили себе сделать вывод о том, что это (*первичные иммунодефициты с врожденными пороками сердца*) является достаточно частой и распространенной формой и признаком первичных иммунодефицитов.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Есть еще желающие задать

вопрос? Ни у дистантно работающих, ни у присутствующих в зале нет вопросов. Тогда данный раздел нашего заседания можно завершить и формально мы должны объявить технический перерыв. Объявляет технический перерыв.

Технический перерыв. После перерыва.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Продолжаем наше заседание. Сейчас по регламенту необходимо предоставить слово научным руководителям. Поскольку здесь 2 научных руководителя, пожалуйста, кто-то один из вас будет или каждый по очередности? Предоставляет слово Тузанкиной Ирине Александровне.

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 1-й научный руководитель. Оглашает положительный отзыв (*прил.*)

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставляет слово второму научному руководителю, Черешневу Валерию Александровичу.

Черешнев В.А. академик РАН, д.м.н., профессор, 2-й научный руководитель. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставляет слово ученому секретарю, Тузанкиной Ирине Александровне для оглашения заключения выпускающей организации, отзыва ведущей организации и обзора отзывов на автореферат.

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета. Заключение выпускающей организации представлено Институтом иммунологии и физиологии УрО РАН, утверждено заместителем директора по научно-исследовательской работе, д.б.н., доцентом Даниловой И.Г. Зачитывает отзыв (*прил.*).

Черемохин Дмитрий Андреевич является сформировавшимся исследователем. Диссертационная работа Черемохина Д.А. – самостоятельно выполненное научно-квалификационное исследование, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, т.к. в исследовании выявлены распространенность и фенотипические особенности первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца, оценена информативность молекулярно-генетических, иммунологических и клинических параметров в диагностике иммунозависимой патологии. Диссертационная работа Черемохина Д.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», а ее автор по своим профессиональным качествам достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца» Черемохина Дмитрия Андреевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на совместном заседании проблемной комиссии, в котором участвовали представители 3-х организаций: члены проблемной комиссии и сотрудники Института иммунологии и физиологии УрО РАН, представители Областной детской клинической больницы и Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка»). Протокол подписан зам. председателя проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, членом-корр. РАН Юшковым Б.Г. Присутствовали на заседании 28 чел. Результаты голосования: за – 28 чел., против – нет, воздержалось – нет (*прот. заседания № 2 от 29.06.2022 г.*).

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета. Оглашает отзыв ведущей организации, который поступил из «Санкт-

Петербургского Научно-исследовательского института иммунологии и микробиологии имени Пастера» (Санкт-Петербург), утвержден директором, академиком РАН, д.м.н., профессор Тотоляном А.А. Оглашает положительный отзыв ведущей организации (*текст отзыва прил.*).

Зачитывает вопросы: в порядке дискуссии ведущую организацию интересует мнение автора по нескольким вопросам:

Вопрос первый. В какой мере структура первичных иммунодефицитов в Свердловской области согласуется со структурой первичных иммунодефицитов во всей Российской Федерации?

Такой вопрос уже задавал Бельтюков Е.К., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, поэтому отвечать на него не нужно.

Вопрос второй. В каком проценте случаев выявляются патологические результаты TREC и KREC у детей без признаков первичных иммунодефицитов?

Чермохин Д.А. Хотелось бы начать издалека. На сегодняшний день референсных значений для всех возрастных групп не существует. Проводился у нас пилотный проект, согласно которому в Свердловской области по неонатальному скринингу на ПИД 1 % от всей исследуемой когорты (5000 детей) были снижены либо TREC, либо KREC. Все дети из этой группы риска были направлены на дополнительное обследование в областную детскую клиническую больницу и большинству из них выставлен диагноз «Нарушение, вовлекающее иммунный механизм», но первичность этих изменений может быть констатирована в процессе проспективного наблюдения. Помимо этого, эти дети получены при более узкой селекции – на первом этапе было выявлено около 150 детей со сниженными значениями, но при проведении ре-тестовых исследований осталось только 50. И практически 90% этих детей были недоношенными. По факту у них не было иммунозависимой патологии, но были сниженные значения. Причиной этому и служило отсутствие референсных показателей.

Вопрос третий. Можно ли определение TREC и KREC рекомендовать для более широкого применения с целью выявления вторичных или транзиторных иммунодефицитных состояний.

Этот вопрос тоже уже был задан д.б.н. доцентом Даниловой И.Г., отвечать на него не нужно.

Оглашает *замечания*: среди недостатков рассматриваемой диссертации можно указать на некоторые опечатки и стилистически неудачные выражения, орфографические и пунктуационные ошибки. Однако они не несут принципиального характера и не снижают ценности диссертационного исследования в целом.

Зачитывает *заключение*: диссертация Черемохина Дмитрия Андреевича «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (3.2.7 – аллергология и иммунология согласно новой Номенклатуре научных специальностей), является научной квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена важная для клинической иммунологии задача, направленная на выявление ключевых признаков иммунозависимой патологии, сопряженной с врожденными пороками сердца. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для медицинской науки и открывают дальнейшие перспективы поиска пре- и постнатальных маркеров первичных иммунодефицитов. Таким образом, работа отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Черемохин Д.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (3.2.7 – аллергология и иммунология).

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании проблемной комиссии «Клиническая иммунология, аллергология»

Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» от 03.08.2022 г., протокол № 15. Подписан заместителем председателя проблемной комиссии Беляевым Н.Н.

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета. Сообщает о том, что на автореферат диссертации Черемохина Д.А. поступило 6 положительных отзывов на автореферат (*отзывы прил.*). Замечаний и вопросов ни один отзыв не содержит. Первый отзыв – от д.м.н. *Дегтяревой Марины Васильевны*, заведующей кафедрой неонатологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (*Москва*), которая считает, что важным аспектом работы является разработанный алгоритм ведения пациентов с врожденной патологией сердца, включающий комплекс лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих на доклиническом этапе выделить группу риска по иммунопатологии. Второй отзыв представила д.м.н., профессор *Захарова Ирина Николаевна*, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (*Москва*). Она подчеркивает освещенность вопросов распространенности и фенотипической гетерогенности синдрома ДиДжорджи, результаты рассмотрения которых свидетельствуют о необходимости увеличения уровня информированности о них в профессиональной среде для улучшения диагностики подобного заболевания. Есть отзыв от д.м.н. *Кологривовой Елены Николаевны*, профессора кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (*г. Томск*), в котором отмечена обоснованность показания к проведению молекулярно-генетических исследований и предложен спектр диагностических подходов, достаточно четко сформулированный в разделе «Практические рекомендации». В отзыве

д.б.н. *Мусаходжаевой Дилорам Абдуллаевны*, заведующей лаборатории иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (г. *Ташкент*) отмечено, что результаты работы являются серьезной теоретической предпосылкой для формирования региональных программ по введению скрининговой диагностики первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца. В пятом отзыве, присланном д.м.н. *Плешко Раисой Ивановной*, профессором кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. *Томск*), высоко оценена новизна проведенной оценки информативности молекулярно-генетических методов диагностики у детей с врожденными пороками сердца, ассоциированными с первичными иммунодефицитами. Шестой отзыв представила д.м.н. *Татаурищикова Наталья Станиславовна*, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов» Минобрнауки России (*Москва*). Она отмечает, что полученные в исследовании данные свидетельствуют о гиподиагностике врожденных ошибок иммунитета и существующей отсрочке в постановке диагноза, что является теоретической базой для создания образовательных программ, способствующих формированию настороженности в отношении первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца с целью их ранней диагностики.

Все отзывы положительные, в них отмечаются позитивные стороны данной работы. Во всех отзывах указано, что, судя по автореферату, диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца» соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (согласно новой Номенклатуре научных специальностей – 3.2.7 – аллергология, иммунология). По актуальности, достоверности, объему выполненных исследований, новизне

работа отвечает требованиям, установленным разделом II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года (с последними ред. и изм.), а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Благодарит Тузанкину Ирину Александровну. Предлагает перейти к следующему этапу: к выступлению официальных оппонентов. Предоставляет слово первому официальному оппоненту – Калининой Наталии Михайловне, д.м.н., профессору.

Калинина Н.М., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Задает *вопрос*.

Есть ли у Вас данные об отдаленной судьбе пациентов с врожденными пороками сердца и ПИД в случае своевременного оперативного лечения и адекватной терапии ПИД?

Черемохин Д.А. Конечно, уважаемая Наталия Михайловна, если речь идет, например, о пациентах с синдромом ДиДжорджи. Согласно клиническим рекомендациям, в зависимости от степени тяжести проблем иммунологического и хирургического профиля, разрабатывается индивидуальный курс терапии, что, в конечном итоге, позволяет сохранить жизнь качественно высокого уровня, и такие дети доживают до взрослого периода. Так, три пациента из детского регистра ПИД по Свердловской области, перешли во взрослый. Однако, как уже говорили, синдром ДиДжорджи обладает яркой клинической и фенотипической картиной, которую возможно увидеть еще на пренатальном этапе развития. Также у нас есть случай синдрома CHARGE, который характеризуется в 80 % врожденными пороками сердца, также еще одним из важных клинических признаков является колобома и патология тимуса – тяжелейший иммунодефицит. Этот ребенок успешно оперирован, жив и здоров.

Второй вопрос официальным оппонентом не был задан, так как ответ на него был озвучен ранее в процессе дискуссии.

Калинина Н.М., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.
Оглашает *заключение*. Диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-медицинской задачи по улучшению диагностики различных проявлений иммунной патологии у детей с врожденными пороками сердца. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор, Черемохин Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо, уважаемая Наталия Михайловна. Вас ответ диссертанта удовлетворил?

Калинина Н.М. д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент. Да.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо. Дмитрий Андреевич, что Вы еще можете сказать оппоненту.

Черемохин Д.А. Благодарит Калинину Н.М. за проделанную работу.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Предоставляет слово второму официальному оппоненту – Ирине Анатольевна Снимщиковой, д.м.н., профессору.

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.
Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Задаёт вопросы:

Первый вопрос. За какой период времени был проведен ретроспективный анализ ранней детской смертности и первичных иммунодефицитов в Свердловской области, результаты которого вошли в исследование?

Черемохин Д.А. Уважаемая Ирина Анатольевна. Анализ медицинской документации проводился на основании приказа Министерства здравоохранения Свердловской области «О совершенствовании мониторинга детской смертности в Свердловской области». Данная программа начала действовать с 2015 года, продолжается по настоящее время, однако в рамках данного исследования набор в исследуемую группу остановился на 2021 году. Хотелось бы отметить, что в исследуемую группу входили только летальные случаи с иммунозависимой составляющей.

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

Второй вопрос. Чем был обусловлен выбор исследуемых групп? Какими критериями Вы руководствовались?

Черемохин Д.А. Как я уже говорил, основная группа детей была отобрана для анализа роли врожденных ошибок иммунитета в структуре ранней детской смертности. В нее входили все летальные случаи детей Свердловской области, которым на основании заключений экспертной комиссии был выставлен диагноз, подразумевающий иммунозависимую патологию, случаи с сердечно-сосудистой патологией были выделены из общей группы постмортальных случаев. Отдельную группу составили дети с аномалиями критического региона – 22 хромосомы. Она была проанализирована как самая распространенная форма ПИД с ВПС. Группа сравнения составили условно здоровые дети, родившиеся в период исследования. Критериями были: определенные рамки по степени доношенности (сроку гестации), отсутствие иммунозависимой патологии на первом году жизни, отсутствие переливания крови и патологических результатов по неонатальному скринингу.

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

Итак, *заключение*. Диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и прикладные аспекты, совокупность которых можно классифицировать как решение научной задачи по изучению патогенетических особенностей первичных иммунодефицитов с фенотипическими проявлениями в виде врожденных пороков сердца, а также вопросов их диагностики, имеющее важное значение для медицины, а именно для клинической иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, ... 07.06.2021 № 458), а ее автор, Черемохин Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо, Ирина Анатольевна. Вас удовлетворили ответы диссертанта?

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

Да.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Таким образом, закончена дискуссия с официальными оппонентами и можно перейти к дискуссии,

обсуждению диссертации с членами совета. Предоставляет слово Гусеву Евгению Юрьевичу.

Д.м.н., профессор Гусев Е.Ю. Работа мне понравилась. В ней конкретные задачи, все понятно. Работа значима с теоретической и практической точки зрения. Все задачи были выполнены. Всем формальным признакам работа соответствует. И поэтому предлагаю положительно отреагировать на голосовании.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Спасибо Евгений Юрьевич. Предоставляет слово Чистяковой Гузель Нуховне.

Д.м.н., профессор Чистякова Г.Н. Я поддержу эту работу. Я считаю, что тема работы достаточно сложная, которую затронули как научные руководители, так и диссертант. Она сложная, в связи с тем, что в 2012 году вышел приказ о выхаживании детей с экстремально низкой массой тела (500 г), то есть с того времени, когда такие дети начали появляться. На сегодняшний день в случае летальных исходов «рука тянется» написать, что это первичный иммунодефицит, другая половина аудитории спорит, что это физиологическая незрелость, и на самом деле отнесение этих детей к какой-то когорте до сих пор в клинической практике не принято. Были приказы, которые не исполняются. То есть, у нас есть эти дети, но мы не проводим исследования на первичный иммунодефицит, потому что где-то нет возможности, где-то нет времени. И, в первую очередь, ставится диагноз либо соматической патологии матери, который является причиной преждевременных родов, либо – это патология ребенка, которая выступает на первый план. Поэтому я считаю, что работа достаточно актуальна, и она, конечно, требует продолжения, для того, чтобы это внедрялось в клинику. Спасибо.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставляет слово Филимонковой Нине Николаевне.

Д.м.н., профессор Филимонкова Н.Н. Уважаемые члены диссертационного совета! Я уже была знакома с этой работой, так как входила в члены экспертной комиссии дис. совета. И скажу – мне очень понравилась работа тем, что она актуальна, хочу отметить очень серьезный подход исследователя и полученные результаты. Предлагаю продолжать исследование, потому что оно значимо. Поддерживаю данную работу.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо. Есть еще желающие? Нет. Тогда позвольте высказать мне свое мнение. Работу нужно судить по той специальности, по которой она заявлена, и я могу согласиться с присутствующими здесь иммунологами. Но с позиции патофизиолога мне не хватило следующего: Вы говорите о пороках так свободно для рассуждения, но возникает вопрос: спектр этих пороков имеет какое-либо значение? Хорошо было бы сравнить как меняется спектр пороков у детей с ПИД и без ПИД? Какой ген отвечает за какой этап формирования сердца? Если бы это прозвучало, это было бы очень хорошо. Если есть, что ответить – отвечайте, пожалуйста.

Черемохин Д.А. В нашей работе стояла задача: описать фенотипически... И наличие сравнения в работе детей с ВПС без ПИД, правда было бы украшением. Но данная задача, к сожалению, не ставилась. Существует сейчас множество информации по поводу того, какие гены участвуют в формировании сердца, например, ген TBX1 – транскрипционный фактор, при дефектах которого нарушается каскад метаболических реакций в эмбриональном периоде, что и приводит к нарушению развития, в частности, тетрада Фалло при синдроме ДиДжорджи. При этом нарушается развитие жаберных дуг, а это все сказывается на области, где все это находится (сердце, тимус, парашитовидные железы). Это хороший задел на продолжение работы,

так как предлагаемые вопросы являются фундаментальными, и их нужно решать в настоящее время для того, чтобы можно было оценить текущую ситуацию, и в дальнейшем назначать патогенетически обоснованную терапию для таких пациентов.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо, но я имел в виду не это. У Вас здесь на слайде указаны пороки при ПИД. Было бы правильнее, если бы здесь был еще одна строчка с пороками сердца без ПИД. И тогда можно было бы ответить на вопрос: отличаются ли пороки у детей с ПИД от пороков без ПИД? Вот, что я имел в виду, вот чего мне не хватило. Но это замечание с позиции патофизиолога, а с позиции иммунологов, присутствующих здесь, работа соответствует защищаемой специальности «клиническая иммунология, аллергология».

Есть ли еще желающие выступить? Предоставляет слово Ковальчук Людмиле Ахметовне.

Д.б.н., доцент Ковальчук Л.А. Как патофизиолог, я хочу поддержать работу. Работа действительно замечательная тем, что разработан диагностический подход, и это впервые. Работа уникальная, и она имеет большое будущее. Поэтому надо поблагодарить Ваших руководителей, Дмитрий Андреевич, которые дали возможность Вам сделать такую замечательную работу. Что касается патофизиологических вопросов – они, действительно, имеют место быть, но я не сомневаюсь в том, что в будущем эти вопросы будут проработаны диссертантом. Я поддерживаю эту работу.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Желающие еще есть поучаствовать в дискуссии? Так, я не вижу, поэтому давайте и эту дискуссию завершать. И диссертанту предоставляется завершающее слово.

Черемохин Д.А. Выражает всем благодарность.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Спасибо. Теперь завершаем нашу

работу голосованием, то есть оценкой этой работы. Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе.

Сообщает членам дис. совета о том, что процедура голосования по результатам защиты Черемохина Дмитрия Андреевича будет тайной, путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. По регламенту проведения данного заседания дис. совета счетная комиссия выбираться не будет, бюллетеней голосования тоже не будет. Голосование тайное, в соответствии с требованиями, указанными в следующих документах:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук: (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).

- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

Предоставляет слово системному администратору, инженеру-программисту Волжанинову Денису Александровичу для разъяснения процедуры голосования.

Волжанинов Д.А., системный администратор, инженер-программист ИИФ УрО РАН. Дает разъяснения, как должна проходить процедура голосования в информационной электронной системе на платформе «Telegram».

Процедура голосования

Волжанинов Д.А., системный администратор, инженер-программист ИИФ УрО РАН. Демонстрирует на экране результаты тайного

электронного голосования в информационной электронной системе на платформе «Telegram».

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Предоставил слово ученому секретарю дис. совета Тузанкиной И.А. для оглашения результатов голосования.

Тузанкина И.А., ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Подводит итоги голосования:

На заседании по защите диссертационной работы Черемохина Дмитрия Андреевича присутствуют 16 членов дис. совета, из них по специальности защищаемой диссертации: клиническая иммунология, аллергология – 7. Всего 16 докторов наук, голосование единогласное «за» присуждение ученой степени Черемохину Д.А.

Таким образом, за присуждение Черемохину Дмитрию Андреевичу ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки:

проголосовали «за» – 16 чел., против – нет.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. И последнее, что нам предстоит, посмотреть и утвердить заключение диссертационного совета. Заключение есть у всех членов дис. совета. Просит вывести заключение на экран.

Юшков Б.Г., председатель заседания, зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Пожалуйста, Ваши замечания (*замечаний нет*). Давайте проголосуем, кто «за»? Кто «против»? Нет. *Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.*

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст заключения:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о значении выявления врожденных пороков сердца при диагностике летальных случаев первичных иммунодефицитов, которая обогащает научную концепцию, рассматривающую иммунную систему как главного регулятора макромолекулярного гомеостаза, влияющего на различные этапы эмбрионального развития человека;

предложен нетрадиционный диагностический подход, позволяющий своевременно на ранних сроках выделить среди пациентов с врожденными пороками сердца группу риска по иммунозависимой патологии;

доказана перспективность использования анализируемых в работе высокоинформативных методов определения молекул TREC и KREC для диагностики первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца;

введены новые трактовки в понимании проблемы взаимосвязи врожденных пороков сердца и первичных иммунодефицитов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение об информативности молекулярно-генетических методов, вносящих вклад в расширение представления о диагностике иммунозависимой патологии, ассоциированной с врожденными пороками сердца;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы клиничко-лабораторные методы анализа;

изложены:

- положения о спектре нозологических форм первичных иммунодефицитов с фенотипическими проявлениями в виде врожденных пороков сердца;

- аргументы в пользу безусловной роли первичных иммунодефицитов в структуре детской смертности в Свердловской области;

- факты, расширяющие представления о широкой гетерогенности в фенотипических проявлениях первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца;

раскрыты существенные противоречия терапии, касающиеся патогенеза первичных иммунодефицитов и врожденных пороков сердца, а также стандартных проявлений синдрома делеции 22q11.2;

изучены причинно-следственные связи разнообразия фенотипических проявлений при различных вариантах молекулярно-генетических аномалий региона 22q11.2;

проведена модернизация диагностических алгоритмов, обеспечивающих получение новых результатов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Результаты диссертационной работы **разработаны и внедрены:**

в научно-исследовательскую работу лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН: при проведении исследований, направленных на анализ проблем первичных иммунодефицитов и врожденных пороков развития, в частности, пороков сердца;

в практику работы:

- областной комиссии Минздрава Свердловской области: по разбору случаев младенческих и детских смертей;

- государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»:

диагностический алгоритм ведения пациентов с врожденными пороками сердца;

- лаборатории молекулярной диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»: результаты исследования маркеров наивных Т- и В-лимфоцитов;

в учебный процесс Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН: при изучении аспирантами дисциплин: «Методы лабораторной диагностики иммунопатологических состояний», «Клинические проявления первичных иммунодефицитов»

определены пределы и перспективы практического использования теории на практике, а именно, обнаружена прямая зависимость содержания молекул TREC и независимость молекул KREC в образцах сухой крови новорожденных от гестационного возраста;

создана система практических рекомендаций, которая может быть использована при диагностике первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца;

представлены рекомендации для более высокого уровня организации деятельности в учреждениях здравоохранения по ведению пациентов с врожденной сердечно-сосудистой патологией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и с использованием достаточного числа клинических случаев первичных иммунодефицитов и группы сравнения;

теория построена на известных фактах, согласуется с опубликованными данными о врожденных ошибках иммунитета и методах их клинически и лабораторной диагностики;

идея исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта, результаты которых опубликованы в современной научной литературе по исследуемому вопросу;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по вопросам первичных иммунодефицитов и врожденных пороков сердца;

установлено качественное совпадение результатов диссертационной работы с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике, а также сопоставимость научных положений, выводов и практических рекомендаций с данными, опубликованными в независимых литературных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения.

Личный вклад соискателя состоит:

в непосредственном участии на всех этапах разработки диссертационного исследования: сбор анамнеза, забор биологического материала для исследования, разработка статистических карт, обработка медицинской информации, статистическая обработка, анализ отечественной и зарубежной литературы, интерпретация полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в публикациях и докладах на конгрессах и конференциях различного уровня.

в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: постановке научной проблемы и формулировке рабочей гипотезы, разработке дизайна эксперимента, анализе, статистической обработке и интерпретации полученных экспериментальных данных, личном участии апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается

наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи, значимой для научной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (согласно новой Номенклатуре научных специальностей – 3.2.7 - аллергология и иммунология), т.к. в исследовании выявлены распространённость и фенотипические особенности первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца, оценена информативность молекулярно-генетических, иммунологических и клинических параметров в диагностике иммунозависимой патологии, а также предложен алгоритм ведения пациентов с врожденными пороками сердца.

По своему содержанию, объёму наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертация полностью соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении учёных 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. от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Зам. председателя Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., профессор, ЗДН РФ

07 сентября 2022 года



Б.Г. Юшков

И.А. Тузанкина