

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 27 июня 2023 года, № 7

О присуждении *Шинвари Хайберу*, гражданину Исламской Республики Афганистан, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ RBSK1, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА»**, по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022), принята к защите 25 апреля 2023 года, протокол № 4, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - диссертационным советом) 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 38-нк от 26.01.2023 г.).

Соискатель Шинвари Хайбер, 1991 года рождения, в 2016 году окончил Департамент микробиологии Университета Фейсалабада Исламской Республики Пакистан, г. Пенджаб.

Со 2 сентября 2019 г. по настоящее время является очным аспирантом кафедры иммунохимии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России (далее УрФУ) по основной образовательной программе аспирантуры 06.06.01 Биологические науки (Физиология) (приказ о зачислении в аспирантуру № 623/05 от 27.09.2019 г.).

Шинвари Хайбер сдал в апреле 2023 года кандидатские экзамены по дисциплинам: «иностраный язык (английский)», «история и философия науки» на оценку «отлично», специальные дисциплины «физиология» и «физиология человека и животных» на оценку «хорошо» (справка выдана УрФУ 24.04.2023 г.).

Кандидатский экзамен по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология» был сдан в июне 2022 г. в Институте иммунологии и физиологии

УрО РАН (далее ИИФ УрО РАН), оценка «отлично» (справка выдана ИИФ УрО РАН 02.06.2022г.).

Диссертация выполнена на кафедре иммунохимии Химико-технологического института УрФУ и в лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН.

Научные руководители:

- **Тузанкина Ирина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН;

- **Черешнев Валерий Александрович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ИИФ УрО РАН.

Обоснование утверждения двух научных руководителей по диссертационной работе Шинвари Хайбера было принято на совместном заседании Проблемной комиссии ИИФ УрО РАН с представителями Химико-технологического института УрФУ (протокол № 3 от 20.04.2020 г.), поскольку в работе, посвященной исследованиям гено-фенотипических взаимодействий при врожденных ошибках иммунитета, выполненной по специальности 3.2.7. Иммунология (руководство осуществляет д.м.н., профессор, ЗДН РФ И.А. Тузанкина), большое количество материала посвящено исследованиям вопросов патогенетического обоснования механизмов формирования патологии, а известным специалистом в этой области знаний является академик РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А., приняла решение утвердить его вторым научным руководителем по диссертационной работе Шинвари Хайбера.

Официальные оппоненты:

- **Козлов Иван Генрихович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

- **Литвинова Лариса Сергеевна**, доктор медицинских наук, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры Фундаментальной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (г. Калининград) -

дали положительные отзывы на диссертацию. Замечаний и вопросов в отзывах не было.

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и

микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Санкт-Петербург) – представила положительное заключение, подписанное *Беляевым Николаем Николаевичем*, доктором биологических наук, старшим научным сотрудником, председателем проблемной комиссии по иммунологии и *Останковой Юлией Владимировной*, кандидатом биологических наук, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, утвержденное директором НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера *Тотоляном Арегом Артемовичем*, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором.

Принципиальных замечаний по диссертации у ведущей организации нет. Однако указано, что слово «полиморфизм» в русском языке не имеет множественного числа, а встречающиеся в тексте диссертации «полиморфизмы/ полиморфизмов/ полиморфизмами» представляет собой ошибочную кальку с английского «polymorphisms», наиболее близким переводом которого является словосочетание «полиморфные варианты».

Было задано *четыре* вопроса дискуссионного характера.

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

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

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

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

На все вопросы Шинфари Хайбер дал исчерпывающие ответы.

В заключении ведущей организации указано, что диссертация является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, решающей важную научную и практическую задачу, касающуюся анализа роли потенциально патологических вариантов причинно-значимых генов в патогенезе врожденных ошибок иммунитета при некоторых первичных иммунодефицитах, что имеет

существенное значение для клинической иммунологии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование представляет законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно п.п. 9-14 «Положения о присуждении 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, в ред. от 11.09.2021, в ред. ...от 18.03.2023), а ее автор **Шинвари Хайбер** заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология).

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

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из них в изданиях, рецензируемых ВАК, имеющих категорию К-1, опубликовано – 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. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы

Публикации посвящены первичным иммунодефицитам, их фенотипическим и молекулярно-генетическим аспектам. Общий объем публикаций - 5.79 п.л., авторский вклад – 78,9 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Роль врожденных ошибок иммунитета в группе детей с летальными исходами на первом году жизни / Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина, В.А. Черешнев, М.А. Болков, Х. Шинвари // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25 (4). С. 555-560. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1185-ROI>.

2. Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета международного союза иммунологических обществ в 2019 году / М.А. Болков, И.А. Тузанкина, Х. Шинвари, Д.А. Черемохин // Российский иммунологический журнал. 2021. Т. 24 (1). С. 7-68. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-975-TIR>.

3. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца / С.С. Дерябина, Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина, Х. Шинвари // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 23, № 4. С. 505-514. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-492-ARA>.

4. Фенотипические варианты манифестации гомозиготной делеции сегмента хромосомы 1, захватывающей участки гена CFHR3 / И.А. Тузанкина, М.А. Болков, Н.С. Журавлева, Ю.О. Васенева, Х. Шинвари, О.В. Щипачева // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22 (3). С. 569-576. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PMO-1901>.

5. Additional Pathogenic Pathways in RBCK1 Deficiency / E.I. Demicheva, K. Shinwari, K.S. Ushenin, M.A. Bolkov // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2022. V. 17 (2). P. 174-187. <https://doi.org/10.17537/2022.17.174>.

6. Analysis of the TREC and KREC Levels in the Dried Blood Spots of Healthy Newborns with Different Gestational Ages and Weights / D.A. Cheremokhin, K. Shinwari, S.S. Deryabina, M.A. Bolkov, I.A. Tuzankina, D.A. Kudlay // Acta naturae. 2022. V. 14 (1). P. 101–108. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11501>.

7. Identifying Main Genes and Pathways by Using Gene Expression Profiling in Primary Immunodeficiency HOIL-1/RBCK1 Disorder Patients / K. Shinwari, G. Liu, M.A. Bolkov, M. Ullah, I. Tuzankina // Acta Med Iran. 2021. V. 59 (5). P.265-279.

8. Is Up-Regulation Gene Expression of the Certain Genes During the Viral Respiratory Tract Infection Would Have Any Influence in Pathogenesis of the SAR-CoV-2 Infection? / K. Shinwari, G. Liu, M. Bolkov, I. Ahmad, M. Daud, I. Tuzankina, V. Chereshevnev // Acta Med Iran. 2020. V. 58 (5). P. 246-248.

На автореферат диссертации поступило 9 положительных отзывов. Замечаний и вопросов нет в 7 отзывах. Отзывы поступили от члена-корр. РАН, д.м.н., проф. *Симбирцева Андрея Семёновича*, научного руководителя ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, члена-корр. РАН, д.м.н., проф. *Иванова Андрея Михайловича*, зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова» Минобороны России, д.м.н. *Латышевой Елены Александровны*, зав. отделением иммунопатологии, в.н.с. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва), д.б.н. *Мусаходжаевой Дилорам Абдуллаевны*, заведующей лабораторией Иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (г. Ташкент); д.м.н., проф. *Сниммижковой Ирины Анатольевны*, директора Медицинского института ФГБВОУ ВО «Орловский госуниверситет им. Тургенева» Минобрнауки России, д.м.н. *Ковзель Елены Федоровны*, руководителя программы клинической иммунологии, аллергологии КФ «Университетский медицинский центр» Назарбаев Университета, Президента Казахстанской ассоциации иммунодефицитов, гл. внештатного специалиста аллерголога-иммунолога Минздрава Республики Казахстан, д.экон.н., к.т.н., проф. *Максимовой Татьяны Геннадьевны*, профессора факультета

инфокоммуникационных технологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО» (Санкт-Петербург).

В положительном отзыве, представленном д.ф.-м.н., профессором *Тузиковым Александром Васильевичем*, зав. лаборатории математической кибернетики и к.ф.-м.н. *Батяновским А.В.*, с.н.с. лаборатории математической кибернетики Государственного научного учреждения «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси (ОИПИ НАН Беларуси)» было сделано замечание: «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». Шинвари Х. согласился с данным замечанием.

В положительном отзыве д.ф.-м.н. *Бочарова Геннадия Алексеевича*, в.н.с. ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» РАН (Москва) было сделано три замечания:

- не конкретизирован личный вклад автора в совместных публикациях;
- использование слова «симуляция» представляется не вполне естественным.

Более привычным аналогом является «моделирование», «модельные расчеты»;

- на рис 3 справа срезан текст, а для представленной слева сети не указано ребра графа.

Со всеми замечаниями Шинвари Х. согласился.

Во всех отзывах рецензентов отмечаются позитивные стороны данной работы, указано, что, судя по автореферату, диссертационная работа Шинвари Хайбера «НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА: ДЕФИЦИТ RВСК1, ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ, СИНДРОМ ХЕННЕКАМА», представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение важной научной задачи, значимой для специальности 3.2.7. Иммунология, т.к. в исследовании получены новые данные о генетико-фенотипических связях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, а именно: дефицита RВСК1, врожденной нейтропении и синдрома Хеннекама.

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 биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология,

согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, в ред. от 01.10.2018, от 18.03.2023).

Официальные оппоненты - д.м.н., проф. **Козлов И.Г.** и д.м.н. **Литвинова Л.С.** являются компетентными учеными в биологической и медицинской отраслях науки, имеют публикации, соответствующие тематике диссертационного исследования, посвященные изучению генетических основ иммунопатологии.

Публикации **Козлова И.Г.:**

1. Полиморфизм гена NOD2 у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / М.А. Казумян, *И.Г. Козлов*, А.В. Василенок, Е.Д. Теплякова, Т.П. Шкурят // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 2. С. 38-43.

2. Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.) / Е.А. Белоусова, *И.Г. Козлов*, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, И.В. Губонина, А.А. Лищинская, Л.В. Тарасова, Е.Ю. Чашкова, М.В. Шапина, О.С. Шифрин, О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49, № 7. С. 485-495.

3. Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза / Т.Б. Сультимова, М.В. Козлова, А.М. Гапонов, Е.Л. Савлевич, *И.Г. Козлов* // Медицинская иммунология. 2021. Т. 42, № 4. С. 356-363.

4. Amorphous–crystalline calcium phosphate coating promotes in vitro growth of tumor-derived jurkat t cells activated by ANTI-CD2/CD3/CD28 antibodies / Y.P. Sharkeev, E.G. Komarova, V.V. Chebodaeva, M.B. Sedelnikova, A.M. Zakharenko, K.S. Golokhvast, L.S. Litvinova, O.G. Khaziakhmatova, V.V. Malashchenko, K.A. Yurova, N.D. Gazatova, I.A. Khlusov, *I.G. Kozlov*, M.Y. Khlusova, K.V. Zaitsev // Materials. 2021. Т. 14, № 13. С. 3693-3697.

5. Analysis of mirnas profiles in serum of patients with steatosis and steatohepatitis / M. Vulf, D. Shunkina, A. Komar, M. Bograya, P. Zatolokin, E. Kirienkova, N. Gazatova, L. Litvinova, *I. Kozlov* // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021. Т. 9, № FEB. С. 736677-86.

Публикации **Литвиновой Л.С.:**

1. Effect of Glucose Levels of Cardiovascular Risk / V. Poznyak, *L.S. Litvinova*, P. Poggio, V.N. Sukhorukov, F.N. Orekhov // *Cells*. 2022. 11. 3034.
2. Familial Hxcholesterokaemia as a Predisposing Factor for Atherosclerosis / V. Poznyak, *L.S. Litvinova*, P. Poggio, V.N. Sukhorukov, F.N. Orekhov, A.A. Melnichenko // *Biomedicines*, 2022. 10. 2639.
3. Analysis of miRNAs Profiles in Serum of Patients With Steatosis and Steatohepatitis / M. Vulf, D. Shunkina, A. Komar, M. Bograya, P. Zatolokin, E. Kirienkova, N. Gazatova, *L. Litvinova*, I. Kozlov // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. T. 9, № FEB. C. 736677.
4. Causal links between hypovitaminosis d and dysregulation of the t cell connection of immunity associated with obesity and concomitant pathologies / N. Todosenko, M. Vulf, K. Yurova, O. Khaziakhmatova, *L. Litvinova*, L. Mikhailova // *Biomedicines*. 2021. T. 9, № 12. 1750.
5. Galectin 3 and non-classical monocytes of blood as myocardial remodeling factors at ischemic cardiomyopathy / S. Chumakova, O. Urazova, V. Shipulin, E. Churina, *L. Litvinova*, V. Novitskiy, // *IJC Heart and Vasculature*. 2021. T. 33. C. 100766.
6. IL-6 reduces mitochondrial replication, and IL-6 receptors reduce chronic inflammation in NAFLD and type 2 diabetes // D. Skuratovskaia, A. Komar, M. Vulf, H.V. Quang, E. Shunkin, N. Gazatova, P. Zatolokin, *L. Litvinova*, L. Volkova // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. T. 22, № 4. C. 1-15.
7. The links of ghrelin to incretins, insulin, glucagon, and leptin after bariatric surgery / D. Skuratovskaia, M. Vulf, A. Komar, E. Kirienkova, E. Shunkin, P. Zatolokin, *L. Litvinova*, N. Chasovskikh // *Frontiers in Genetics*. 2021. T. 12, № FEB. C. 612501.
8. The Pathogenic Subpopulation of Th17 Cells in Obesity / N. Todosenko, M. Vulf, K. Yurova, D. Skuratovskaia, O. Khaziakhmatova, N. Gazatova, O. Melashchenko, *L. Litvinova*, O. Urazova // *Current Pharmaceutical Design*. 2021. T. 27, № 37. C. 3924-3938.
9. Tumor necrosis receptor superfamily interact with fusion and fission of mitochondria of adipose tissue in obese patients without type 2 diabetes / D.S. Skuratovskaia, A. Komar, M. Vulf, E. Shunkin, E. Kirienkova, A. Dakhnevich, D. Malkov, P. Zatolokin, *L. Litvinova*, Quang H.V. // *Biomedicines*. 2021. T. 9. № 9. 1260.
10. Effect of the deuterium on efficiency and type of adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in vitro / A.V. Zlatska, R.G. Vasyliiev, I.M. Gordiienko, A.E. Rodnichenko, M.A. Morozova, M.A. Vulf, D.O. Zubov,

S.N. Novikova, L.S. Litvinova, T.V. Grebennikova, I.A. Zlatskiy, A.V. Syroeshkin // *Scientific Reports*. 2020. T. 10, № 1. С. 5217.

11. Epigenetic regulation as a promising tool for treatment of atherosclerosis / D. Skuratovskaia, M. Vulf, A. Komar, E. Kirienkova, L. Litvinova // *Frontiers in Bioscience - Scholar*. 2020. T. 12. № 1. С. 173-199.

12. Mitochondrial destiny in type 2 diabetes: the effects of oxidative stress on the dynamics and biogenesis of mitochondria / D. Skuratovskaia, A. Komar, M. Vulf, L. Litvinova // *PeerJ*. 2020. T. 8. С. e9741.

13. Tissue-Specific Role of Macrophages in Noninfectious Inflammatory Disorders / D. Skuratovskaia, M. Vulf, O. Khaziakhmatova, V. Malashchenko, A. Komar, E. Shunkin, V. Shupletsova, A. Goncharov, L. Litvinova, O. Urazova // *Biomedicines*. 2020. T. 8, № 10. С. 1-23.

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – широко известна своими достижениями, которые посвящены актуальным проблемам иммунологии, в том числе первичным иммунодефицитам, имеет публикации, соответствующие научной отрасли диссертации:

1. Анализ патогенности новой миссенс-мутации в гене MYOF, выявленной у пациентки с наследственным ангиоотекком с нормальным уровнем C1-ингибитора / Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, А.М. Бебяков, А.Р. Денисова, А.А. Тотолян // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2023. Т. 102, № 2. С. 139-146.

2. Применение биоинформатического анализа для прогностической оценки клинической значимости миссенс-мутаций гена HS3ST6 в развитии наследственного ангиоотека / Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, А.М. Бебяков, А.Р. Денисова, Н.С. Подчерняева, А.А. Тотолян // *Медицинская иммунология*. 2023. Т. 25, № 1. С. 135-154.

3. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями / М.А. Сайтгалина, Ю.В. Останкова, Н.Е. Любимова, А.В. Семенов, Р.Н. Кузнецова, А.А. Тотолян // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 5. С. 981-996.

4. Определение референтных интервалов, циркулирующих в крови эксцизионных колец TREC и KREC у лиц старше 18 лет / М.А. Сайтгалина, Н.Е. Любимова, Ю.В. Останкова, Р.Н. Кузнецова, А.А. Тотолян // *Медицинская иммунология*. 2022. Т. 24, № 6. С. 1227-1236.

5. Печникова, Н.А. Применение биоинформатического анализа для выявления генов-кандидатов, ассоциированных с наследственным ангиоотеком / Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 5. С. 1027-1046.

6. Исследование полиморфных вариантов генов TNF-А И ER1 у детей, больных атопической бронхиальной астмой / Т.Э. Иващенко, Ю.В. Останкова, М.В. Асеев, М.В. Куропатенко, Л.А. Желенина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 1. С. 215-221.

7. Лиганды хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе / Н.М. Лазарева, О.П. Баранова, И.В. Кудрявцев, Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, Т.П. Сесь, М.М. Илькович, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 1. С. 73-86.

8. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов, З.Р. Коробова, О.В. Станевич, А.А. Лебедева, Е.А. Воробьев, С.В. Воробьева, А.Н. Куликов, Д.А. Лиознов, М.А. Шарапова, Д.Э. Певцов, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311-326.

9. Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 И CCR6 и их лигандов в периферической крови больных хроническим гепатитом с во время проведения противовирусной терапии с использованием пегилированных интерферонов / В.В. Басина, Н.А. Арсентьева, О.К. Бацунов, Н.Е. Любимова, А.В. Семенов, Е.В. Эсауленко, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 1. С. 107-120.

10. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Д.А. Жебрун, Е.В. Васильева, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632.

11. S MadCAM-1 как иммунологический маркер в системе "кишечник - печень" у пациентов с хроническим гепатитом с и избыточной массой тела / К.В. Жданов, А.В. Семенов, С.С. Карякин, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, Ю.В. Останкова, Д.Э. Валутите, Е.Б. Зуева, Р.С. Сидоров, А.В. Саулевич, Ю.И. Буланьков, Ю.И. Ляшенко, К.С. Иванов // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, № 2. С. 63-70.

12. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants / Z.R. Korobova, N.A. Arsentieva, N.E. Liubimova, V.G. Dedkov, A.S. Gladkikh, A.A. Sharova, E.I. Chernykh,

V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov, V.P. Gorelov, O.V. Stanevich, A.N. Kulikov, D.E. Pevtsov, A.A. Totolian // Int. J. Mol. Sci. 2022. 23 (16). 9058.

13. Comparative analysis of alignment-free genome clustering and whole genome alignment-based phylogenomic relationship of coronaviruses / A.D. Kirichenko, K.V. Krutovsky, A.A. Poroshina, D.Yu. Sherbakov, M.G. Sadovsky // PLoS ONE. 2022. T. 17, № 3. С. e0264640.

14. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants / Z.R. Korobova, N.A. Arsentieva, N.E. Liubimova, O.K. Batsunov, V.G. Dedkov, A.S. Gladkikh, A.A. Sharova, Z. Adish, E.I. Chernykh, V.A. Kaschenko, V.A. Ratnikov, V.P. Gorelov, O.V. Stanevich, A.N. Kulikov, D.E. Pevtsov, A.A. Totolian // Int. J. Mol. Sci. 2022. 23 (22). 14146; <https://doi.org/10.3390/ijms232214146>.

15. Association between Higher CD32A+CD4+ T Cell Count and Viral Hiv in the Peripheral Blood of HIV-infected Patients / N.A. Arsentieva, O.K. Batsunov, A.V. Semenov, E.V. Esaulenko, E.V. Boeva, A.A. Totolian, I.V. Kudryavtsev, A.Y. Kovelentov // Open AIDS Journal. 2021. T. 15, № 1. С. 35-41.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая экспериментальная методика, включающая программу последовательного использования методов биоинформационного анализа, в том числе симуляцию молекулярной динамики, что позволило получить новые данные о генетико-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета;

предложен нетрадиционный подход для выявления различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови, новых патогенных вариантов генов *TCIRG1* и *ELANE*, новых генов-кандидатов врожденной нейтропении, влияния вариантов nsSNP на соответствующие белки, а также новых несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов в причиннозначимых генах синдрома Хеннекама;

доказана перспективность использования программы последовательного применения методов биоинформационного анализа при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, что позволит использовать полученные сведения в дальнейших исследованиях при поиске терапевтических мишеней при данных болезнях;

введены новые трактовки генетико-фенотипических взаимосвязей, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана эффективность методики последовательного использования методов биоинформационного анализа, включая симуляцию молекулярной динамики, что вносит вклад в расширение представлений о патогенезе болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета;

применительно к проблематике диссертации результативно использован разработанный комплекс последовательного применения методов биоинформационного анализа и существующих базовых методов исследования;

изложены:

- факты, расширяющие представления о гено-фенотипических взаимосвязях, составляющих патогенетическую основу формирования болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета;

раскрыты существенные проявления теории при выявлении новых генов-кандидатов при развитии болезней, относящихся к группе врожденных нейтропений, патогенности несинонимичных однонуклеотидных замен в генах *ELANE* и *TCIRG1* и новых вариантов генов *CCBE1*, *ADAMTS3* и *FAT4*, приводящих к развитию синдрома Хеннекама;

изучены причинно-следственные связи при анализе гено-фенотипических взаимодействий;

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 бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН: при проведении исследований, направленных на анализ проблем первичных иммунодефицитов и болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета;

в практику работы:

- Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»: при оценке вариантов генов, имеющих значение при первичных иммунодефицитах;

в учебный процесс:

- аспирантуры Института иммунологии и физиологии УрО РАН при изучении дисциплин: «Генетические основы фенотипических проявлений

болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета», «Клинические проявления первичных иммунодефицитов»

- кафедры иммунохимии Химико-технологического института Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина при изучении генетических основ развития иммунопатологии;

определены пределы и перспективы практического использования разработанного комплекса последовательных биоинформационных действий при поиске новых генов-кандидатов болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета, и открывающихся возможностей использования предсказанных вариантов генов в дифференциально-диагностическом процессе при определении этих синдромов первичных иммунодефицитов;

создана система биоинформационного поиска, которая может быть использована при диагностике первичных иммунодефицитов;

представлены практические рекомендации для более высокого уровня организации исследований по прогнозированию новых генов-кандидатов, включая анализ факторов ко-экспрессии, белок-белковых взаимодействий и сигнальных путей, а также при проведении дифференциальной диагностики болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием необходимого количества анализируемого материала;

теория построена на проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными о врожденных ошибках иммунитета и методах их клинической и молекулярно-генетической 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;

установлено качественное совпадение авторских результатов 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 выполнения диссертационной работы: планировании научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, целей, задач, определении методологии исследования, интерпретации и анализе полученных результатов, личном участии в 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.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было, было сделано предложение о дальнейших исследованиях по теме диссертационной работы.

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 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022), т.к. в исследовании доказаны различия экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови при аутовоспалительном синдроме, дефиците RBCK1, проанализированы варианты генов врожденных ошибок иммунитета, которые могут привести к фенотипу тяжелой врожденной нейтропении, синдрому Хеннекама, а также выявлены новые гены-кандидаты врожденной нейтропении.

По своему содержанию, объему 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, ... 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 27 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за разработку системы биоинформационного поиска, позволяющей получить новые знания о генетико-фенотипических взаимосвязях, значимые для современной иммунологии - присудить *Шинвари Хайберу* ученую степень кандидата биологических наук по специальности: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология).

При проведении процедуры тайного голосования с использованием информационной системы электронного голосования на платформе Telegram диссертационный совет 24.1.063.01 на базе ИИФ УрО РАН, в количестве 20 человек (18 – очно, 2 – онлайн), из них 5 членов совета по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология), биологические науки (4 – очно, 1 – онлайн), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав дисс совета, проголосовали:

«за» присуждение учёной степени кандидата биологических наук – Шинвари Хайберу - 19 чел., «против» - 1.

Зам. председателя Совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН, чл.-корр. РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.



Б.Г. Юшков

Ю.А. Журавлева

29 июня 2023 года