

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 февраля 2020 года, № 1

О присуждении *Лю Гоцзюню*, гражданину Китайской Народной Республики, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация *«Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии»* по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, принята к защите 25 декабря 2019 года, протокол № 15, Советом 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 Российской академии наук (далее *Института иммунологии и физиологии УрО РАН*) (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель *Лю Гоцзюнь*, 1989 года рождения, в 2015 году окончил Университет Внутренней Монголии (город Хух-Хото, Китайская Народная Республика), выдавший ему диплом о высшем образовании, с присвоением степени «Магистр естественных наук» после защиты диссертации и сдачи экзаменов по дисциплинам: продвинутая квантовая механика, продвинутая статистическая физика, теория групп, молекулярная биофизика, биоинформатика, теоретическая биофизика, биостатистика, математическая биология.

В 2015 году Лю Г. был принят в очную аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России (основание – направление СНН № 0968/15 на обучение в аспирантуре по специальности 03.06.01 – физика и астрономия, выданное Департаментом государственной политики в сфере высшего образования Минобрнауки России в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 08.10.2013 г. № 891 «Об установлении квоты на высшее образование иностранных граждан и лиц без гражданства в Российской Федерации»).

В 2016 году Лю Г. направление подготовки было изменено на 06.06.01 – «Биологические науки» в связи с тем, что направление подготовки 03.06.01 – «Физика и астрономия» было указано ошибочно (см. П.п.2.2. «Протокола заочного заседания Межведомственной комиссии по вопросам приема иностранных граждан и лиц без гражданства, в том числе соотечественников, проживающих за рубежом, в образовательные организации на обучение по образовательным программам среднего профессионального образования, высшего образования и дополнительного профессионального образования за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета в пределах квоты на образование иностранных граждан и лиц без гражданства в Российской Федерации, установленной Правительством Российской Федерации» от 05.08.2016 г. № АС 15/15 пр.).

При выполнении диссертационной работы ее тема *«Программа молекулярно-биологического скрининга иммунодефицитных нарушений у новорожденных»* по специальности клиническая иммунология, аллергология, биологические науки на заседании Ученого совета Института естественных наук и математики УрФУ была изменена на тему *«Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии»*, определена специальность 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, утвержден второй научный руководитель.

Лю Г. успешно освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России по направлению подготовки 06.06.01 – «Биологические науки» и получил Диплом об окончании аспирантуры (от 26.06.2019 г.). За время обучения в аспирантуре успешно сдал кандидатские экзамены по специальностям «история и философия науки (биологические науки)», «английский язык» и «физиология». Экзамены по специальностям «клиническая иммунология и аллергология» и «патологическая физиология» сданы в декабре 2019 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте иммунологии и физиологии УрО РАН.

Соискатель Лю Г. с декабря 2015 года по август 2019 работал младшим научным сотрудником на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки

России, а с октября 2019 года по настоящее время переведен на должность инженера-исследователя этой же кафедры (далее – ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. 1-го Президента России Б.Н. Ельцина»).

Диссертация выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. 1-го Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России.

Научные руководители:

– доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ **Тузанкина Ирина Александровна**, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Черешнев Валерий Александрович**, научный руководитель Института иммунологии и физиологии УрО РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии указанного Института.

Официальные оппоненты:

- **Цейликман Вадим Эдуардович**, доктор биологических наук, профессор, директор Высшей медико-биологической школы, заведующий лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Минобрнауки России (г. Челябинск).

- **Литвинова Лариса Сергеевна**, доктор медицинских наук, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры Фундаментальной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» Минобрнауки России (г. Калининград) – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «*Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии*» РАН (г. Москва) – в своем положительном отзыве, подписанном **Давыдовой Т.В.**, доктором медицинских наук, главным научным сотрудником лаборатории нейроиммунопатологии, указала, что в диссертации содержится решение задачи углубленного изучения патогенетических механизмов иммунопатологических и молекулярно-генетических процессов, что имеет существенное значение для патологической физиологии.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В заключении ведущей организации указано, что диссертация Лю Гоцзюня «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи углубленного изучения патогенетических механизмов иммунопатологических и молекулярно-генетических процессов, что имеет существенное значение для патологической физиологии.

По актуальности, научной новизне, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 7, из них 5 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 2 – в изданиях, рецензируемых ВАК, авторский вклад – 80 %, общий объем публикаций - 1,85 печатных листа (37,5 с.).

Все публикации посвящены патофизиологическим генозависимым механизмам, оказывающим влияние на иммунопатологические процессы человека.

Наиболее значимые публикации:

1. A co-expression network for differentially expressed genes in bladder cancer and a risk score model for predicting survival / Z. Chen, Guojun Liu, I. Tuzankina, M. Bolkov, Guoqing Liu, W. Tang // *Hereditas*. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 1-11 (IF WoS - 0,896; Scopus CiteScore - 1). (*журнал рецензируемый ВАК, цитирований в Перечне ВАК – 19316*).

2. Identification of candidate disease genes in patients with common variable immunodeficiency / Guojun Liu, M. Bolkov, I. Tuzankina, I. Danilova // *Quantitative Biology*. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 190-201 (Scopus CiteScore - 0,84). (*журнал рецензируемый ВАК, цитирований в Перечне ВАК – 70*).

3. Identification of miR-200c and miR141-mediated lncRNA-mRNA crosstalks in muscle-invasive bladder cancer subtypes / Guojun Liu, Z. Chen, I.G. Danilova, M.A. Bolkov, I.A. Tuzankina, Guoqing Liu // *Frontiers in genetics*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-12 (IF WoS - 3,517; Scopus CiteScore - 3,6). (*журнал рецензируемый ВАК, цитирований в Перечне ВАК – 13171*).

4. A novel mutation in FAT4 caused a mild form of Hennekam syndrome with warty formations / G. Liu, M. Bolkov, I. Tuzankina // *European journal of immunology*.

Abstracts of IUIS 2019 Beijing 17th International Congress of Immunology. – 2019. – Vol. 49, № suppl_3. – P. 1228-1229 (IF WoS - 4,695; Scopus CiteScore -3,83).

5. Постмортальный анализ иммунозависимой патологии у детей раннего возраста / *Г. Лю*, М.А. Болков, С.С. Дерябина, Я.М. Крохалева, И.А. Тузанкина // Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания: научно-практ. ревматология: тез. докл. III Всерос. – Москва, 2018. – Т. 56, № 3, прил. 3. - С 5 (Scopus CiteScore - 0,27; РИНЦ - 1,306).

6. Функциональные взаимоотношения между генами общей вариабельной иммунной недостаточности в геноме человека / М.А. Болков, *Г. Лю*, И.А. Тузанкина, И.Г. Данилова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 47 (РИНЦ - 0,81).

7. Молекулярно-генетическая природа синдрома Хеннекама / *Г. Лю*, И.А. Тузанкина, М.А. Болков, М.А. Долгих // Трансляционная медицина: II Санкт-Петербургский лимфологический форум: Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования. – Санкт-Петербург, 2019. – прил. 2, окт. – С. 51 (РИНЦ 0,283).

На диссертацию и автореферат поступило **8** положительных отзывов, не имеющих вопросов и замечаний: от академика РАН, д.м.н., проф. **Корневой Елены Андреевны**, главного научного сотрудника отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург); академика РАН, д.м.н., проф. **Тоголяна Арега Артемовича**, директора ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», зав. лабораторией молекулярной иммунологии; чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. **Симбирцева Андрея Семеновича**, научного руководителя ФГУП ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург); д.м.н., проф., ЗДН РФ **Долгих Владимира Терентьевича**, главного научного сотрудника НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, зав. кафедрой патологии Института профессиональной подготовки и повышения квалификации Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва); д.б.н. **Замориной Светланы Анатольевны**, профессора кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный исследовательский университет»; д.м.н., проф. **Козлова Ивана Генриховича**, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (г. Москва); д.б.н., проф. **Кокрякова Владимира Николаевича**, зав. лабораторией отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург); д.б.н. **Раева Михаила Борисовича**, ведущего научного сотрудника лаборатории экологической

иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (г. Пермь).

Все рецензенты считают, что в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 — патологическая физиология и посвящённой изучению патофизиологических генозависимых механизмов отдельных типов иммуноопосредованной патологии. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

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. от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168).

Официальные оппоненты - д.б.н., проф. **Цейликман В.Э.** и д.м.н. **Литвинова Л.С.** - являются компетентными учеными в биологической отрасли науки, имеют публикации, соответствующие сфере диссертационного исследования, посвященные вопросам патофизиологии различных процессов в клинике и эксперименте, генетическим маркерам патологии и клеточному стрессу при различных патологических процессах.

Публикации **Цейликмана В.Э.:**

1. Chronic predator scent stress alters serotonin and dopamine levels in the rat thalamus and hypothalamus, respectively / E. Dremencov, M. Lapshin, M. Komelkova, A. Alliluev, O. Tseilikman, V. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey // *General Physiology and Biophysics*. 2019. Т. 38, № 2. С. 187-190.

2. Posttraumatic stress disorder disturbs coronary tone and its regulatory mechanisms / S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, L.E. Belyaeva, E.B. Manukhina, O.V. Tseilikman, M.V. Komelkova, V.E. Tseilikman, H.F. Downey // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018. С. 209-217.

3. Динамика изменения содержания ГАМК, Катехоламинов и активности МАО-А при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс / В.Э. Цейликман, М.С. Лапшин, М.В. Комелькова, О.Б. Цейликман, Р.В. Деев, П.Н. Попков, П.О. Платковский // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018. Т. 104, № 2. С. 156-163.

4. Role of dendritic spines in pathophysiology of depression / E. Dremencov, M. Lapshin, M. Komelkova, O. Tseilikman, V. Tseilikman // *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. 2018. Т. 177, № 3. С. 97-103.

5. Effects of 1,3,4-thiadiazine compound with antidepressant properties in ligation model of acute pancreatitis / A. Sarapultsev, O. Chupakhin, M. Rantsev, P. Sarapultsev,

I. Danilova, S. Medvedeva, L. Sidorova, T. Tseitler, S. Brilliant, *V. Tseilikman* // *General Physiology and Biophysics*. 2018. Т. 37, № 5. С. 549-562.

6. Inhibition of cytochrome P450 by proadifen diminishes the excitability of brain serotonin neurons in rats / D. Grinchii, R. Paliokha, E. Dremencov, *V. Tseilikman* // *General Physiology and Biophysics*. 2018. Т. 37, № 6. С. 711-713.

7. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats / E.B. Manukhina, *V.E. Tseilikman*, O.B. Tseilikman, M.V. Komelkova, M.S. Lapshin, P.O. Platkovskii, A.V. Alliluev, H. Fred Downey, A.V. Goryacheva, M.V. Kondashevskaya // *Journal of Applied Physiology*. 2018. Т. 125, № 3. С. 931-937.

8. Влияние антигенной нагрузки на содержание кортикостерона и развитие тревожной симптоматики посттравматического стрессорного расстройства у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / О.Б. Цейликман, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, О.В. Кузина, Р.В. Палиоха, Ю.М. Павлова, *В.Э. Цейликман* // *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11 (20), № 3. С. 547-549.

9. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, *В.Э. Цейликман*, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, П.Н. Попков, А.В. Алилуев, М.В. Васильева, А.С. Курганов, Н.В. Мальцева, О.Б. Цейликман, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, Е.А. Самойлов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017. Т. 103, № 7. С. 808-818.

10. The role of microsomal oxidation in the regulation of monoamine oxidase activity in the brain and liver of rats / D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, O.B. Tseilikman, M.V. Komelkova, M.V. Vasilyeva, M.S. Lapshin, *V.E. Tseilikman*, H.F. Downey, M.N. Sahabutdinov, S.S. Lazuko // *General Physiology and Biophysics*. 2017. Т. 36, № 4. С. 455-464.

11. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов ГИППОКАМПА и СТРИАТУМА при синдроме посттравматических стрессорных расстройств / *В.Э. Цейликман*, О.Б. Шевелев, Н.В. Хоцкин, А.С. Доценко, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, М.В. Комелькова, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, И.В. Дременков, Е.Л. Завьялов // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017. Т. 21, № 7. С. 783-787.

12. Effect of repeated 1-h episodes of immobilization stress on activity of glucocorticoid metabolism enzymes in the liver / *V.E. Tseilikman*, D.A. Kozochkin, A.I. Sinitskii, O.V. Kuzina, M.V. Komel'kova, I.B. Telesheva, O.B. Tseylikman, M.S. Lapshin // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Т. 160, № 5. С. 614-616.

13. Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation / *V.E. Tseilikman*, D.A. Kozochkin, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, M.V. Komelkova, O.V. Kusina, M.N. Sahabutdinov, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, M.S. Lapshin, M.V. Kondashevskaya, S.S. Lazuko // *General Physiology and Biophysics*. 2016. Т. 35, № 2. С. 175-183.

14. Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test / O.B. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.E. Misharina, M.V. Komelkova, A.A. Nikitina, S.V. Golodnii, M.A. Dodohova, *V.E. Tseilikman* // *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2016. Т. 19, № 4. С. 390-394.

15. Глюкокортикоидзависимая регуляция ПОЛ в коре головного мозга при анксиогенном стрессе / *В.Э. Цейликман*, А.И. Сеницкий, О.Б. Цейликман, Р.В. Деев, М.С. Лапшин, Д.А. Козочкин // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 159, № 6. С. 701-703.

Публикации *Литвиновой Л.С.:*

1. The postprandial dynamics of gastroduodenal zone hormones in patients with metabolic obesity associated or not associated with type 2 diabetes / E.V. Kirienkova, M.A. Vasilenko, N.I. Mironiuk, Skuratovskaia, P.A. Zatolokin, *L.S. Litvinova* // *Diabetes Mellitus*. 2015. V. 18(4). P. 22 D.A.–27.

2. Influence of the Structure of the Titanium Oxide Coating Surface on Immunocompetent Tumor Cells / I.A. Khlusov, Y.P. Sharkeev, V.F. Pichugin, E.V. Legostaeva, *L.S. Litvinova*, V.V. Shupletsova, N.A. Sokhonevich, O.G. Khaziakhmatova, M.Y. Khlusova, S.S. Gutor, T.V. Tolkacheva // *Russian Physics Journal*. 2016. V. 58 (11). P. 1527–1533.

3. The Effect of Pregnancy-Specific β 1-Glycoprotein 1 on the Transcription Factor FOXP3 Expression by Immunocompetent Cells / S.A. Zamorina, *L.S. Litvinova*, K.A. Yurova, N.A. Dunets, O.G. Khaziakhmatova, V.P. Timganova, M.S. Bochkova, P.V. Khramtsov, M.B. Rayev // *Doklady Biochemistry and Biophysics (Elsevier Science Publishing Company, Inc.)*. 2016. V. 470 (1). P. 361–363.

4. Osteogenic potential of mouse and human adult neural crest-derived multipotent stem cells from bulge region of hair follicle / O.S. Lysenko, A.E. Rodnichenko, P.P. Klimenko, D.A. Zubov, *L.S. Litvinova*, O.S. Gubar, A.V. Zlatska, O.A. Rybachuk, V.V. Shupletsova, R.G. Vasyliiev // *Human gene therapy*. 2016. V. 27 (11). A1 76-A177.

5. Association of glu298asp polymorphism of endothelial no synthase gene with metabolic syndrome development: a pilot study / N.S. Fattakhov, D.A. Skuratovskaya,

M.A. Vasilenko, E.V. Kirienkova, *L.S. Litvinova*, P.A. Zatolokin, N.I. Mironyuk // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. V. 162 (5). P. 615–618.

6. Morphofunctional changes of Jurkat T lymphoblasts upon short-term contact with a relief calcium phosphate surface / I.A. Khlusov, *L.S. Litvinova*, V.V. Shupletsova, N.A. Dunets, O.G. Khaziakhmatova, K.A. Yurova, M.Y. Khlusova, Y.P. Sharkeev // *Cell and Tissue Biology*. 2017. V. 11 (1). P. 59–64.

7. Nanoparticles for magnetic biosensing systems / G.V. Kurlyandskaya, I.P. Novoselova, A.P. Safronov, N.A. Kulesh, V.V. Schupletsova, N.A. Dunec, *L.S. Litvinova*, K.A. Yurova, R. Andrade, A.N. Dzyuman, I.A. Khlusov // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2017. V. 431. P. 249–254.

8. The Role of Production of Adipsin and Leptin in the Development of Insulin Resistance in Patients with Abdominal Obesity / M.A. Vasilenko, E.V. Kirienkova, D.A. Skuratovskaia, P.A. Zatolokin, N.I. Mironyuk, *L.S. Litvinova* // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017. V. 475. P. 271–276.

9. Concept of Hematopoietic and Stromal Niches for Cell-Based Diagnostics and Regenerative Medicine / I.A. Khlusov, *L.S. Litvinova*, M.Y. Khlusova, K.A. Yurova // *Curr Pharm Des*. 2018. V. 24. P. 1–24.

10. Potential use of human adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells as a drug delivery mechanism for bone engineering / V.V. Shupletsova, *L.S. Litvinova*, K.A. Yurova, O.G. Khaziakhmatova, V.V. Malashchenko, L. Pokrovskaya, V.L. Kudryavtseva, S.I. Tverdokhlebov, A.S. Timin, G.B. Sukhorukov, A.J. Gow, E. Atochina-Vasserman, I.A. Khlusov // *European Journal of Clinical Investigation*. 2018. V. 48 (Suppl. 1). P. 81–82.

11. The role of human chorionic gonadotropin in regulation of naïve and memory T cells activity in vitro / S.A. Zamorina, *L.S. Litvinova*, K.A. Yurova, O.G. Khaziakhmatova, V.P. Timganova, M.S. Bochkova, P.V. Khramtsov, M.B. Rayev // *International Immunopharmacology*. 2018. V. 54. P. 33–38.

12. The Role of Mitochondrial DNA ORIB Polymorphism in Metabolic Syndrome / D.A. Skuratovskaia, J.K. Sofronova, P.A. Zatolokin, M.A. Vasilenko, *L.S. Litvinova*, I.O. Mazunin // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2018. V. 12 (1). P. 59–65.

13. Влияние бариатрических операций на размер инфаркта миокарда и уровень Грелина у крыс с моделью декомпенсированного диабета 2-го типа / О.В. Корнюшин, Д.Л. Сонин, Я.Г. Торопова, Е.И. Почкаева, Г.В. Семикова, О.М. Берко, И.А. Зелинская, Н.М. Тодосенко, *Л.С. Литвинова*, А.Е. Неймарк, А.Ю. Бабенко, К.В. Деркач, А.О. Шпаков, М.М. Галагудза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019. Т. 168, № 8. С. 161-165.

14. Влияние Метилпреднизолона на поздние этапы дифференцировки CD4+ Т-клеток памяти при ревматоидном артрите: исследование *in vitro* / Н.М. Тодосенко, К.А. Юрова, О.Г. Хазиахматова, Л.С. Литвинова // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 3. С. 92-98.

15. Роль трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина в регуляции молекулярно-генетических механизмов дифференцировки Т-клеток иммунной памяти / М.Б. Раев, Л.С. Литвинова, К.А. Юрова, О.Г. Хазиахматова, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, С.А. Заморина // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 1. С. 49-58.

Ведущая организация - ФГБНУ «*Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии*» РАН (г. Москва) – известна своими достижениями в изучении экспрессии различных молекул, в том числе РНК на патологические иммунозависимые процессы, имеет публикации, соответствующие научной отрасли диссертации:

1. Абрамян, Ш.М. Изучение состояния сигнальных путей апоптоза в клетках при проведении пластических операций на лице / Ш.М. Абрамян, С.Г. Морозов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2017. № 1. С. 70.

2. Анализ экспрессии ШАПЕРОНОВ DNAJB6/MRJ семейства HSP40 в клетках крови больных атопическим дерматитом при разных стадиях заболевания / И.В. Елистратова, О.Б. Иванченко, А.В. Гречко, С.Г. Морозов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60, № 3. С. 23-30.

3. Возможный механизм опухолевой супрессии, опосредуемый МИКРО-РНК MIR-124-3P / Д.М. Зайченко, О.Ю. Лисина, А.А. Московцев, А.М. Бурденный, В.И. Логинов, И.В. Пронина, Е.А. Филиппова, Т.П. Казубская, Э.А. Брага, А.А. Кубатиев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6, № S1. С. 159.

4. Елистратова, И.В. Изучение экспрессии цитозольных молекулярных ШАПЕРОНОВ семейства белков теплового шока HSP40 в клетках крови больных атопическим дерматитом / И.В. Елистратова, А.В. Гречко, С.Г. Морозов // Московская медицина. 2016. № S1 (12). С. 110.

5. Елистратова, И.В. Экспрессия белков теплового шока HSP90 на нейтрофилах периферической крови больных атопическим дерматитом / И.В. Елистратова, С.Г. Морозов, И.А. Захарова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, № 3. С. 151-154.

6. Елистратова, И.В. Экспрессия рецепторов PAR-2 на нейтрофилах периферической крови больных атопическим дерматитом и их связь с белками

теплового шока HSP90 / И.В. Елистратова, С.Г. Морозов, И.А. Захарова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, № 1. С. 53-58.

7. Изучение экспрессии молекулярного ШАПЕРОНА DNAJ3/TID1 в лимфоцитах периферической крови больных атопическим дерматитом / И.В. Елистратова, А.В. Гречко, С.Г. Морозов, В.А. Юркив // Патогенез. 2016. Т. 14, № 1. С. 67-71.

8. Копасов, А.Е. Экспрессия хемокинов, ассоциированных с моноцитами, в клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала больных при проведении абдоминопластики / А.Е. Копасов, С.Н. Блохин, С.Г. Морозов // Патогенез. 2017. Т. 15, № 3. С. 70-78.

9. УАБАИН в низких концентрациях изменяет транскрипцию, не влияя на внутриклеточное содержание натрия и калия в нейронах мозга крысы / Л.В. Смольянинова, А.А. Шиян, Т.С. Клементьева, А.А. Московцев, А.А. Кубатиев, С.Н. Орлов // Биологические мембраны. 2019. Т. 36, № 5. С. 373-380.

10. Oxidation OF CA²⁺ -BINDING domain of nadph oxidase 5 (nox5): toward understanding the mechanism of inactivation of nox5 by ros / I.Y. Petrushanko, V.M. Lobachev, A.A. Makarov, A.S. Kononikhin, F. Devred, H. Kovacic, P.O. Tsvetkov, A.A. Kubatiev // PLoS ONE. 2016. Т. 11, № 7. С. e0158726.

11. Transcriptomic changes triggered by ouabain in rat cerebellum granule cells: role of $\alpha 3$ - and $\alpha 1$ -NA⁺, K⁺-ATPASE-MEDIATED signaling / L.V. Smolyaninova, A.A. Shiyan, L.V. Kapilevich, A.V. Lopachev, T.N. Fedorova, T.S. Klementieva, A.A. Moskovtsev, A.A. Kubatiev, S.N. Orlov // PLoS ONE. 2019. Т. 14, № 9. С. e0222767.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция о мультигенной природе группы синдромов первичных иммунодефицитов «общая вариабельная иммунная недостаточность» на основе сети межбелковых взаимодействий между продуктами генов;

предложен нетрадиционный подход для прогнозирования генов-кандидатов при синдромах первичных иммунодефицитов;

доказана перспективность использования в науке и практике данных взаимозависимости экспрессии кодирующих и некодирующих молекул РНК при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря;

введен новый перечень вероятно-патогенных мутаций в генах, комбинация которых может приводить к развитию первичного иммунодефицита «синдром Хеннекама».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано положение о гетерогенности мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе экспрессии генов, отвечающих за метаболические процессы;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов биоинформационного исследования, данных экспрессии мкРНК, днРНК и мРНК, факторов ко-экспрессии, межбелкового взаимодействия и данных сигнальных путей;

изложены:

- факты, доказывающие патогенез гетерогенности мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря;

- доказательства роли микро-РНК miR-141-5p, miR-141-3p, miR-200c-3p, длинных некодирующих РНК AC010326.3 и AC073335.2 (контролирующие GATA3), MIR100HG (ингибирующая CLIC4 и PALLD), мРНК молекул CLIC4, GATA3 и PALLD в онкогенезе и прогрессировании опухоли;

- факты, доказывающие более высокие значения экспрессии иммуносупрессорных рецепторов или иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L1, CTLA-4, HAVCR-2 и LAG-3) при базальном подтипе рака мочевого пузыря, что определяет соответствующую тактику терапии;

раскрыты существенные проявления теории: выявления новых фенотипов иммунозависимой патологии во взаимосвязи с генотипом;

изучены связи подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и экспрессии генов, относящихся к процессу эпителиально-мезенхимального перехода, метастазирования и функционирования иммунной системы, отвечающих за метаболические процессы;

проведена модернизация биоинформационного способа прогнозирования вероятно-патогенных мутаций при синдромах первичных иммунодефицитов.

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

разработан метод прогнозирования генов-кандидатов патологии, **результаты**, полученные в ходе исследования, **внедрены:**

- в практику ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница» при проведении дифференциальной диагностики общего вариабельного иммунодефицита и биоинформационной обработки данных полноэкзомного секвенирования пациентов при верификации первичных иммунодефицитов и определении патогенетической значимости лимфедемы, в т.ч. при синдроме Хеннекама;

- в практическую деятельность Региональной комиссии Министерства здравоохранения Свердловской области по младенческой смертности при анализе эффективности диагностики иммунодефицитов;

- в научно-исследовательскую работу лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН по исследованию иммунологии опухолей, в т.ч. мочевого пузыря, а также в исследованиях общей варибельной иммунной недостаточности;

- в преподавательскую деятельность Института иммунологии и физиологии УрО РАН (включены в программы обучения аспирантов).

определены перспективы практического использования теоретических подходов верификации типов иммунозависимой патологии;

создана система практических рекомендаций по оценке биомаркеров при определении подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и прогнозирования генов-кандидатов при различных фенотипах первичных иммунодефицитов;

представлены рекомендации деятельности по проведению оценки биомаркеров при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и предложения по дальнейшему совершенствованию исследований, позволяющих выявлять гены-кандидаты первичных иммунодефицитов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, в т.ч. для предельных случаев, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации или по смежным отраслям;

идея базируется на анализе большого экспериментального и клинического материала из общедоступных баз данных и результатов собственного анализа;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных другими авторами по теме генетики первичных иммунодефицитов, патогенезу мультигенной патологии, онкопатологии;

установлена сопоставимость авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике; аргументированность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит:

в непосредственном участии автора на всех этапах диссертационной работы, анализе исходных данных образцов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, первичными иммунодефицитами, определении параметров

биоинформационных алгоритмов, модернизации биоинформационного способа прогнозирования вероятно-патогенных мутаций при синдромах первичных иммунодефицитов, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных и клинических данных, подготовке публикаций по результатам исследования.

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 с поставленной целью и задачами.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертационная работа **Лю Гоцзюня** на тему *«Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии»* представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи для отрасли знаний – биологические науки, по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, в которой были выявлены новые данные о сигнальных путях, значимых для иммунитета, приводящих к гетерогенности базального и люминального подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, выявлены различия результатов молекулярных взаимодействий молекул мкРНК, днРНК и мРНК при разных подтипах мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, представлена новая перспектива понимания мультигенной природы группы синдромов первичных иммунодефицитов «Общая переменная иммунная недостаточность», благодаря полученным результатам анализа взаимосвязей генов, разработан новый метод прогнозирования генов-кандидатов группы синдромов первичных иммунодефицитов «Общая переменная иммунная недостаточность» путем включения в клинико-биоинформационный анализ факторов ко-экспрессии, межбелкового взаимодействия и данных сигнальных путей, представлен перечень вероятно-патогенных мутаций в генах, комбинация которых может приводить к развитию первичного иммунодефицита «синдром Хеннекама».

По актуальности, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

На заседании 27 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Лю Гоцзюню ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, дополнительно введены на разовую защиту – 0 чел., проголосовали:

«за» присуждение учёной степени кандидата биологических наук *Лю Гоцзюню* - 15, «против» - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя 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,
член-корр. РАН., д.м.н., проф.



Б.Г. Юшков

Ученый секретарь Совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук
Д 004.027.02 на базе ИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

28 февраля 2020 года