

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
член-корр. РАН, д.м.н., проф.
С.Г.Морозов



«30» января 2020 г.

О Т З Ы В

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Лю Гоцзюня на тему: «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность исследования. Проблема закономерностей развития общих патофизиологических процессов при разнообразной наследственной иммунозависимой патологии является актуальной, что обусловлено значимостью данной патологии и появлением новых молекулярно-генетических данных.

Современный уровень исследований биологических процессов представляет собой глубокий поиск молекулярных и генетических зависимостей, требует системного подхода и новых методов анализа и оценки полученных данных, в том числе биоинформационных. С учетом того, что иммунная система является интегральным регуляторным механизмом поддержания гомеостаза, изучение патологии иммунной системы, в том числе первичных иммунодефицитов, помогает раскрыть механизмы системных процессов, которые оказываются общими для различной иммунопатологии, в том числе опухолевой патологии. Благодаря выявлению новых молекулярно-генетических данных открываются не только новые научные факты, но и новые молекулы, оценка которых может использоваться в диагностике патологии, а воздействие на них открывает перспективу разработкам новых терапевтических методов таргетной терапии.

Важнейшими проявлениями иммунозависимой патологии являются нарушения пролиферации, репарации и течения воспаления. В данной диссертационной работе в качестве моделей иммунозависимой патологии отобраны распространенные и редкие варианты первичных иммунодефицитов, при которых наблюдаются неопластические процессы, а также мышечно-инвазивный

рак мочевого пузыря, как один из наиболее распространенных неопластических процессов. Первичные иммунодефициты являются распространенной патологией среди лиц любого возраста, которая характеризуется различными аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и осложняется малигнизацией. Рак мочевого пузыря один из самых распространенных видов рака, поражающий работоспособное население, при том проблема иммунотерапии рака мочевого пузыря в виду её низкой эффективности является очень актуальной.

Не вызывает сомнения тот факт, что работа в этом направлении должна быть продолжена, что позволит расширить представления о роли типических процессов клеточного стресса и пролиферации в патогенезе рассматриваемых иммунозависимых процессов и определить вектор научного поиска путей терапевтического влияния на них.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Связь выполненной работы с научными программами. Диссертация выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета в соответствии с планом Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследованы патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии – мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и ряда первичных иммунодефицитов.

Проведенные исследования позволили взглянуть на процессы системной биологии с патофизиологической точки зрения и найти общие закономерности. Как первичные иммунодефициты, так и онкопатология могут быть представлены в единой схеме на уровне общих типовых патологических процессов, таких как тканевой стресс и его участие в общих сигнальных и метаболических путях.

Выявленные в исследованиях гены с повышенной экспрессией кодируют молекулы, активность которых характерна для эпителиально-мезенхимального перехода, межклеточной адгезии, регуляции окислительного фосфорилирования, активации транскрипции и блокирования апоптоза. Все молекулы являются физиологическими и работают при нормальных условиях в клетках во многих тканях организма. Однако, они меняют своё значение в контексте опухолевого роста и являются свидетелями типичного патологического процесса.

В диссертационной работе впервые проведен систематический анализ сигнальных путей, 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.

Впервые представлена новая перспектива понимания мультигенной природы группы синдромов первичных иммунодефицитов «Общая вариабельная иммунная недостаточность», благодаря полученным результатам анализа взаимосвязей генов. Разработан новый метод прогнозирования генов-кандидатов группы синдромов первичных иммунодефицитов «Общая вариабельная 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».

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов. В теоретическом плане работа дополняет и расширяет существующие представления о патофизиологических генозависимых механизмах отдельных типов иммуноопосредованной патологии – мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и ряда первичных иммунодефицитов.

В практическом плане полученные результаты открывают перспективы поиска новых патогенных мутаций и молекулярных маркеров для расширения диагностических возможностей и формирования новой терапевтической тактики.

В целом, полученные данные расширяют познания по патогенезу иммуноопосредованных процессов, общим механизмам клеточного стресса при неопластическом процессе и генетической патологии, связанной с врожденными ошибками иммунитета, что представляет не только академический интерес, но и первооснову для осмысленных практических действий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты проведенных исследований могут быть использованы на разных уровнях в учебном процессе на кафедрах нормальной и патологической физиологии, биофизики, биоинформатики, системной биологии, молекулярной биологии, иммунологии высших медицинских учебных заведений, биологических и медико-биологических факультетов университетов, в НИИ и лабораториях, занимающихся проблемами экспериментальной онкологии, гематологии. Полученные данные необходимо учитывать при планировании

исследований в области патологической физиологии, иммунологии, онкологии, биоинформатики. Результаты работы могут быть непосредственно использованы в практическом здравоохранении для расширения диагностических критериев первичных иммунодефицитов, определения субтипа и терапевтической тактики при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, в создании базовой идеи, планировании научной работы, в формулировании рабочей гипотезы, задач, рабочих заданий, определении методологии исследования. Интерпретация и анализ полученных результатов проводились диссертантом совместно с научными руководителями.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений. Достаточное количество экспериментальных и клинических данных, использование современных биоинформационных методов, выбор адекватного методологического подхода, а также современные методы статистической обработки данных обуславливают высокую степень достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационном исследовании.

Результаты работы обсуждались на конференциях всероссийского и международного уровня, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в них достаточно полно отражены результаты исследований.

Объем и структура. Работа диссертации изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованных литературных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 30 рисунками и 3 формулами. Список литературы содержит 204 источника, в том числе 5 отечественных и 199 зарубежных.

Подтверждение опубликованных научных результатов диссертации в печати. Основные положения диссертационной работы изложены в 7 печатных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, индексируемых в международных электронных базах Web of Science и Scopus (один из них в том числе является журналом, рецензированным ВАК Минобрнауки), 2 – в изданиях, рецензированных только в ВАК Минобрнауки России.

Общий объем публикаций – 37,5 печатных страниц, авторский вклад – 80 %.

Оценка содержания работы. Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели исследования – выявить значимые патофизиологические механизмы формирования

отдельных видов иммунозависимой патологии на основе биоинформационного анализа.

Во *введении* диссертант раскрывает актуальность проведенной работы, формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, характеризует теоретическую и практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре приводятся сведения, определяющие значимость выбранной проблемы. Автор разносторонне отражает современное представление отечественных и зарубежных исследователей по проблеме системных закономерностей при иммунопатологии, гетерогенности мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и механизмах патогенеза первичных иммунодефицитов. Анализ позволил диссертанту аргументировано выбрать тему работы, определить ряд нерешенных вопросов.

Во *второй главе* представлены материалы и методы исследования. Объем исследований следует признать достаточным для решения поставленных задач, а методы исследования современными и объективными. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Третья глава посвящена анализу взаимозависимостей различных молекул РНК у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В *четвертой главе* описаны результаты анализа взаимосвязей генов общего вариабельного иммунодефицита и представлен способ идентификации и список генов-кандидатов для данной патологии. В *пятой главе* представлен метод идентификации мутаций генов как вероятно патогенных при фенотипе синдрома Хеннекама. Результаты исследований кратко обсуждены в резюме по каждой из глав и обобщены в *главе «Заключение»*.

Выводы четко сформулированы и являются естественным продолжением фактических результатов исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Автором выполнен достаточный объем работы, который можно считать завершенным в рамках проводимого исследования. Диссертационные исследования Лю Гоцзюня соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация Лю Г. соответствует 4 пунктам области исследований паспорта специальности «патологическая физиология» (биологические науки):

П. 1. Исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма.

П. 2. Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

П. 8. Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса.

П. 9. Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает цель, задачи, объем, методы исследования, основное содержание работы, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Принципиальных замечаний, снижающих ценность проведенного исследования нет, имеется ряд вопросов

1. Как Вы считаете, можно ли предложенные Вами методы выявления взаимозависимостей между различными молекулами при раке мочевого пузыря применить при других видах рака и насколько это целесообразно?

2. Синдром Хеннекама имеет 3 подтипа, и для каждого из них определена генетическая причина. Тем не менее, Вы продолжаете настаивать на том, что представленный в 5 главе клинический случай именно синдром Хеннекама, при том что из 4 выявленных мутированных генов только один является известным при данной патологии. Как Вы это объясните?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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.

Отзыв на диссертационную работу Лю Гоцзюня на тему «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии» обсужден и единогласно одобрен и утвержден на заседании отдела молекулярной и клеточной патофизиологии ФГБНУ «НИИОПП», протокол № 1 от 27 января 2020г.

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, ЗДН РФ.

Заведующий отделом молекулярной
и клеточной патофизиологии

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт общей патологии и патофизиологии»



А.А. Кубатиев

доктор медицинских наук, главный научный
сотрудник Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт общей патологии и патофизиологии»



Т.В. Давыдова

Подписи академика РАН А.А. Кубатиева и д.м.н. Т.В. Давыдовой
заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИОПП»,
к.м.н.




Л.Н. Скуратовская

Название, адрес организации: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Минобрнауки РФ: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Тел. (499) 151-17-56, факс (495) 601-23-66. e-mail: niiopp@mail.ru.
сайт - <http://www.niiopp.ru/>

Отзыв ведущей организации поступил 03.02.2020 года
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

И.А. Тузанкина

С отзывом ведущей организации ознакомлен 03.02.2020 года
Соискатель

Г. Лю

И.А. Тузанкина