

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 № 1)

г. Екатеринбург

27 февраля 2020 г.

Председатель – Юшков Б.Г., зам.председателя Совета Д 004.027.02, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

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

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ
«ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГЕНОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ
ПАТОЛОГИИ», представленной Лю Гоццюнем на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Научные руководители:

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

Официальные оппоненты:

- Цейликман В.Э., доктор биологических наук, профессор (г. Челябинск);
- Литвинова Л.С., доктор медицинских наук (г. Калининград).

Ведущая организация – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН (г. Москва).

Двусторонний синхронный перевод:

- Глебова Е.И.

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), член-корр. РАН, д.м.н., профессор Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, из 21 члена дис. совета на сегодняшнем заседании присутствуют 16 человек. Из них, 9 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, 7 – по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Dear colleagues, we have a quorum and we could open our meeting as 16 out of 21 members of Dissertation Council are present.</p>
--	--

Персонально присутствуют:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. Черешнев Валерий Александрович | председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09; медицинские науки |
| 2. Юшков Борис Германович | зам. председателя Совета Д 04.027.01, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки |
| 3. Тузанкина Ирина Александровна | ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки |
| 4. Бейкин Яков Борисович | д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки |
| 5. Бершицкий Сергей Юрьевич | д.б.н., 14.03.03, биологические науки; |
| 6. Бельтюков Евгений Кронидович | д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки |
| 7. Гусев Евгений Юрьевич | д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки |
| 8. Данилова Ирина Георгиевна | д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки |

- | | | |
|-----|-----------------------------------|--|
| 9. | Забокрицкий Николай Александрович | д.м.н., 14.03.03, биологические науки |
| 10. | Ковальчук Людмила Ахметовна | д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки |
| 11. | Котомцев Вячеслав Владимирович | д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки |
| 12. | Проценко Юрий Леонидович | д.б.н., 14.03.03, биологические науки |
| 13. | Сарапульцев Петр Алексеевич | д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки |
| 14. | Цывьбян Павел Борисович | д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки |
| 15. | Черешнева Маргарита Владимировна | д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки |
| 16. | Чистякова Гузель Нуховна | д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки |

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Зурочка Александр Владимирович, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Мальчиков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки; Филимонкова Нина Николаевна, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

**Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

<p>Оглашает повестку заседания: Защита диссертационной работы с двусторонним синхронным переводом гражданина Китайской Народной Республики, инженера-исследователя кафедры медицинской биохимии, биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента</p>	<p>(синхронный перевод Глебовой Е.И.). We are eligible to start our meeting. The meeting is an open hearing of the thesis defense. Applicant for the degree is <i>Liu Guojun</i>, candidate for a degree in biological sciences on the specialty 14.03.03 – pathological</p>
---	--

России Б.Н. Ельцина Лю Гоцзюня, соискателя ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология на тему: *«Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии»*.

Научные руководители:

- *Тузанкина Ирина Александровна*, д.м.н., проф., ЗДН РФ, г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН;
- *Черешнев Валерий Александрович*, академик, д.м.н., профессор, научный руководитель ИИФ УрО РАН.

Официальные оппоненты:

1. *Цейликман Вадим Эдуардович*, д.б.н., проф., директор Высшей медико-биологической школы, зав. лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Минобрнауки России.

2. *Литвинова Лариса Сергеевна*, д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры Фундаментальной медицины Медицинского института Балтийского государственного университета им. И. Канта.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное научное

physiology. The title of the thesis is *“Pathophysiological gene dependent mechanisms of certain types of immune-mediated pathology”*.

The supervisors are

Tuzankina Irina Alexandrovna, doctor of medical sciences, professor, honored scientist, senior researcher of the Laboratory of Immunology of Inflammation in our Institute,

and *Chereshnev Valery Alexandrovich*, academician, doctor of medical sciences, professor, scientific director of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Academy of Sciences.

Official opponents:

Tseilikman Vadim Eduardovich, doctor of biological sciences, professor, director of High Medical and Biological School, head of Laboratory of Perspective Research of Molecular mechanisms of stress, South-Ural State University is present here

and *Litvinova Larisa Sergeevna*, doctor of medical sciences, director of the Center of Immunology and Cellular Biotechnologies, professor at the Department of Fundamental Medicine of Medical Institute

<p>учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП») РАН (г. Москва).</p>	<p>named after Immanuel Kant is also present here.</p> <p>The leading organization is Federal State Budget Establishment “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow.</p>
--	---

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G. Приглашает Лю Гоцзюня за трибуну,

<p>Ученому секретарю диссовета – Ирине Александровне – предоставляет слово для обзора документов соискателя.</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>). The meeting is opened and the word flows to the scientific secretary Tuzankina Irina Alexandrovna.</p>
--	--

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.

<p>Уважаемые коллеги! В диссертации присутствуют все необходимые документы, оформленные в соответствии с требованиями.</p> <p>Заявление Лю Г. от «25» декабря 2019 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите – <i>основание: Приказ директора ИИФ УрО РАН о приеме документов иностранных граждан к защите диссертаций на иностранном языке (от 17.12.2019 № 23), изданный в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 650 от 29.05.2017 г.</i></p> <p>Личный листок по учету кадров, заверенный в управлении персоналом Уральского федерального университета</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>).</p> <p>Dear colleagues, the personal file contains all necessary documents according to all requirements, and the defense is carried out according to the government regulation of the Russian Federation “About the possibility of defending a thesis in a foreign language” proved by the act allowing to carry out such defense in our institute.</p> <p>The file contains personal data record certified by Personnel</p>
--	---

(листок прил.).

Копия диплома о высшем образовании, с переводом на русский язык, об окончании Университета Внутренней Монголии (город Хух-Хото, Китайская Народная Республика), с присвоением Лю Г. 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.

Представлены документы о нострификации *(на основании каких документов Лю Гоцзюнь был принят в очную аспирантуру УрФУ)*:

- 2015 г. - направление СНИ № 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»);
- 2016 г. - документ об изменении направления подготовки в аспирантуре на 06.06.01 – «Биологические науки» в связи

Management of the Ural Federal University, a copy of diploma of higher education translated into Russian language about graduating from the University of Inner Mongolia with awarding a degree “Master of Natural Sciences” after thesis defense and passing exams in advanced quantum mechanics, advanced statistical physics, group theory, molecular biophysics, bioinformatics, theoretical biophysics, biostatistics, mathematical biology.

Documents on nostrification: referral to postgraduate education in the specialty 03.06.01 – physics and astronomy; document on changing the field of postgraduate education to 06.06.01 – “biological sciences” as the filed “physics and astronomy” was stated incorrectly, refer to the protocol of off-site meeting of the interdepartmental commission on admitting foreign citizens to educational programmes. Article 2 states “Change the field of education “physics and astronomy” into

с тем, что направление подготовки 03.06.01 – «Физика и астрономия» было указано ошибочно: см. *Протокол 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., в котором в п.п. 2 указано: «Осуществить изменение направления подготовки с 03.06.01 «Физика и астрономия» на 06.06.01 «Биологические науки» для гражданина Китая Лю Гоцзюня (СНН-0968/15), в связи с тем, что направление подготовки 03.06.01 «Физика и астрономия» указано ошибочно, в то время как тема его кандидатской диссертации «Программа молекулярно-биологического скрининга иммунодефицитных нарушений у новорожденных» (Письмо ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет

“biological sciences” for the citizen of China Liu Guojun as his field of training was stated incorrectly and the title of his candidate thesis was “The programme of molecular biological screening of immunodeficient disease in newborns” which after finishing postgraduate studies was changed to the current title.

Documents on doing full-time postgraduate programme in Ural Federal University: academic certificate, postgraduate diploma in June 2019, certificate of passing candidate exams: English – excellent, history and philosophy of science, physiology – good. Certificates of passing candidate exams on specialties issued by Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Science: clinical immunology, allergology and pathological physiology – excellent.

Information about the placement of candidate thesis on the website in Russian and English languages –

№ 01-09-07/250 от 12.04.2016 г.).

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.

В аттестационном деле есть документы об обучении в очной аспирантуре УрФУ: справка об обучении в аспирантуре, диплом об окончании аспирантуры в июне 2019 г., справка о сдаче кандидатских экзаменов, оценки за экзамены: «английский язык» – «отлично», «история и философия науки (биологические науки), «физиология» - «хорошо» а также справки о сдаче кандидатских экзаменов по специальностям, выданные в ИИФ УрО РАН: «клиническая иммунология, аллергология» и «патологическая физиология» - оценки «отлично».

Кандидатская диссертация на русском и английском языках размещена на сайте

on 17 December 2019. Information on placement candidate thesis abstract in Russian and English languages on the site of our institute – on 26 December 2019.

Announcement on thesis defense and placement of thesis abstract on the website of Higher Attestation Commission on the 26 December. Background information about Liu Guojun. Thesis and abstract manuscript presented in Russian and English languages. Checking originality with “AntiPlagiat” system showed originality of thesis abstract – 94 %, thesis – 94.5 %.

The thesis and two copies of thesis abstract were sent to the library of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences on 26 December 2019. There is a referral and three acts on implementing research results into practice of Regional Committee of the Ministry of health of the Sverdlovsk region on infant mortality in analyzing the effectiveness of diagnostics of immunodeficiencies, signed by the

ИИФ УрО РАН – 17 декабря 2019 г., а автореферат кандидатской диссертации на русском и английском языках размещен на сайте ИИФ УрО РАН – 26 декабря 2019 г.

Автореферат кандидатской диссертации Лю Г. на сайте ВАК размещен 26 декабря 2019 г., о чем в деле есть «Объявление о защите и размещении».

Представлена информационная справка о Лю Гоцзуне (сведения о научных руководителях, выпускающей организации, членах комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах).

Диссертация и автореферат на правах рукописи сданы в дис. совет своевременно.

Проверка оригинальности /уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 94,03 %, диссертации – 94,48 %.

Диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН за два месяца до защиты – 26 декабря 2019 года.

В аттестационном деле есть справка и 3 акта о внедрении результатов научного исследования соискателя:

- в практическую деятельность Региональной комиссии Министерства здравоохранения Свердловской области по младенческой смертности при анализе эффективности диагностики иммунодефицитов. Акт утвержден зам.

vice minister Chadova; into teaching process in the Institute of Immunology and Physiology (in the postgraduate education programmes), signed by the director of the Institute Solovieva; into research work of the Laboratory of Immunology of Inflammation of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences on studying cancer immunology, including bladder cancer, as well as common variable immunodeficiency, signed by the director of the Institute Solovieva; into practice in the Sverdlovsk region “Regional Children Clinical Hospital № 1” in making differential diagnosis of common variable immunodeficiency and bioinformatics data processing of whole genome sequencing in patients with verification of primary and immunodeficiencies and detecting pathogenetic significance of lymphedema, including in Hennekam syndrome signed by head physician Averianov.

министра здравоохранения Свердловской области, к.м.н. Чадовой Е.А.;

- в преподавательскую деятельность Института иммунологии и физиологии УрО РАН (включены в программы обучения аспирантов). Акт утвержден директором Института, д.ф.-м.н., доцентом Соловьевой О.Э.;

- 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. Акт утвержден директором Института, д.ф.-м.н., доцентом Соловьевой О.Э.;

- в практику ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница» при проведении дифференциальной диагностики общего варибельного иммунодефицита и биоинформационной обработки данных полноэкзомного секвенирования пациентов при верификации первичных иммунодефицитов и определении патогенетической значимости лимфедемы, в т.ч. при синдроме Хеннекама. Акт утвержден гл. врачом больницы Аверьяновым О.Ю.

Список научных трудов по теме диссертации - 7 наим., в том числе 5 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of

A list of papers includes seven scientific works including five - in journals indexed in the international databases Web of science and Scopus, two – peer reviewed journals. Information about an applicant placed on the website of the Institute with names of the documents and dates of their placement of the site. Thesis abstracts were sent on 17 January to 36 organizations, seven of them were from the obligatory list and 29 – additional.

The documents meet the requirements of article 29 “Regulations on the Dissertation Council for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science”.

<p>Science и Scopus, 2 – в изданиях, рецензируемых ВАК, публикации представлены.</p> <p>В деле есть информация о соискателе, размещенная на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН, с указанием названий документов и даты их размещения на сайте.</p> <p>Автореферат диссертации разослан 17 января 2020 года в 36 организаций, из них 7 обязательных адресов и 29 дополнительных.</p> <p>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.</p>	
---	--

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.**

<p>Разрешите зачитать <i>характеристику</i> на Лю Гоцзюня, сотрудника кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики УрФУ.</p> <p>Лю Гоцзюнь в 2015 году окончил физический факультет Университета Внутренней Монголии (город Хух-Хото, Китайская Народная Республика, с присвоением степени «Магистр естественных наук» после защиты диссертации и сдачи экзаменов по дисциплинам: продвинутая квантовая</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>). Let me present you the characteristics.</p> <p>The characteristics of Liu Guojun, employee of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural State University. Finished Physics Department of University of Inner Mongolia. After thesis defense and</p>
--	--

механика, продвинутая статистическая физика, теория групп, молекулярная биофизика, биоинформатика, теоретическая биофизика, биостатистика, математическая биология.

В этом же году он был принят в очную аспирантуру Уральского федерального университета им. 1-го Президента России Б.Н. Ельцина. За время обучения Лю Г. зарекомендовал себя как знающий, инициативный, энергичный исследователь, способный ставить и решать поставленные задачи. Он освоил лабораторный метод полимеразной цепной реакции, методы информационного анализа в иммунологии, физиологии и патофизиологии, успешно сдал кандидатские экзамены по специальностям: история философии науки, английскому языку и физиологии [направление 06.06.01 – Биологические науки (физиология)], а также государственный экзамен с итоговой аттестацией в очной аспирантуре Уральского федерального университета (*далее УрФУ*). Кроме того, им сданы кандидатские экзамены по специальностям «клиническая иммунология, аллергология» и «патологическая физиология» в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН.

passing the exams in advanced quantum mechanics, advanced statistical physics, group theory, molecular biophysics, bioinformatics, theoretical biophysics, biostatistics, mathematical biology was awarded with a degree of master of natural sciences.

In the same year he was admitted to postgraduate programme of Ural Federal University. During his studies he proved to be knowledgeable, initiative, energetic, able to put and solve tasks. He learnt the laboratory method of polymerase chain reaction, method of information analysis in immunology, physiology and pathophysiology, successfully passed candidate exams in the specialties: history and philosophy of science, English and physiology.

Studying in graduate school, Liu was employed as a junior researcher at the Department of Medical Biochemistry and Biophysics of the Institute of Natural Sciences and Mathematica, Ural federal

Одновременно с очным обучением в аспирантуре для работы над диссертацией Лю Г. был принят младшим научным сотрудником на кафедру медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики УрФУ, а с августа 2019 года по настоящее время он – инженер-исследователь этой же кафедры.

Диссертационная работа Лю Г. связана с исследованием патофизиологических генозависимых механизмов отдельных типов иммуноопосредованной патологии.

При выполнении работы наилучшим образом проявились такие ценные для науки качества Лю Г., как способность обучаться современным методам лабораторных исследований, решать достаточно сложные научные задачи. Он - сформировавшийся научный сотрудник с разносторонними интересами, успешно познающий иммунологические основы развития патологии.

По своим личным и деловым качествам Лю Гоцзюнь показал себя как ответственный исследователь, обладающий творческим мышлением, проявляющим инициативу при решении поставленных задач. Он придерживается корпоративных норм и правил, владеет навыками делового общения, пользуется

University. Since August 2019 till present – as a research engineer.

Thesis by Liu Guojun is related to the study of pathophysiological gene dependent mechanisms of certain types of immune-mediated pathology. Conducting his research Liu demonstrated such valuable qualities as abilities to learn modern methods of laboratory research and solve complex scientific problems. He is an established researcher with different interests, successfully learning immunological principles of pathological development.

As for personal and business qualities, Liu has shown himself to be a responsible researcher with creative thinking and initiative in solving tasks. He adheres to corporate rules and regulations, has business communication skills, and respected by colleagues.

In the Laboratory of Genetics, Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children Clinical Hospital № 1 in Yekaterinburg, with participation of Liu Guojun PCR to assess TREC and

<p>уважением коллег.</p> <p>На базе лаборатории генетики в Центре детской онкологии и гематологии при Областной детской клинической больницы № 1 (г. Екатеринбург) при участии Лю Гоцзюня были проведены исследования ПЦР для оценки уровней TREC и KREC у пациентов с первичными иммунодефицитами (врожденными ошибками иммунитета). Самостоятельно аспирант изучил новые технологии биоинформационного анализа и провел несколько совместных с соавторами из Университета Внутренней Монголии исследований по оценке биомаркеров для рака мочевого пузыря. Имеет 9 публикаций, из них по материалам диссертации опубликовано 7 работ в изданиях, рецензируемых ВАК, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Результаты исследований доложены на российских и международных конференциях, в т.ч. был представлен устный доклад на IV Объединенном иммунологическом форуме в Новосибирске (24-29 июня 2019 г.), постерный - на III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 16-17 ноября 2018 г.).</p> <p>Активно работает с зарубежными и российскими литературными</p>	<p>KREC level in patients with primary immunodeficiencies were conducted (inborn immunity error). He learnt new technologies of bioinformatics analysis himself and conducted several studies together with researchers from University of Inner Mongolia to assess biomarkers of bladder cancer. Has nine papers, seven of them published on the topic of the thesis. The research results were demonstrated at Russian and international conferences, including a report at Joint Immunology Forum in Novosibirsk, poster report – at the third Russian Congress “Autoimmune and Immunodeficient Diseases”. Can actively work with foreign and Russian literature data. Has skills in statistical data processing. Has knowledge about computer technologies and programming.</p> <p>The characteristics is signed the head of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, doctor of biological sciences Danilova.</p>
--	---

источниками. Владеет разнообразными методами статистической обработки данных. Обладает знаниями в области компьютерной техники, python и R-программирования.	
--	--

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Благодарит Тузанкину И.А. Уточняет, есть ли вопросы у членов дис. совета к ученому секретарю. Предоставляет слово д.б.н. Бершицкому С.Ю.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you, Irina Alexandrovna! Dear members of Dissertation Committee, do you have any questions? Professor Bershitsky Sergey Yurievich.</p>
---	--

Бершицкий С.Ю. / Bershitsky S.Yu., д.б.н.

<p>Задаёт вопрос по поводу публикаций Лю Г. по теме диссертации. У диссертанта представлен список из семи публикаций, и только одна из них является полнотекстовой статьей? Этого достаточно? Другие публикации являются тезисами?</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> An applicant has a list of seven publications and only one of them is a full-text article. Is that enough? The other publications are abstracts?</p>
--	--

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.

<p>Достаточно. Не только тезисы, есть также 3 статьи. Список публикаций представлен. В том числе в журнале с</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> That's enough. There are also 3 articles. The list of publications is presented.</p>
--	--

<p>первой квартилью есть статья. Это довольно серьезная публикация. Этого вполне достаточно. Кроме того, в рецензируемых журналах есть две публикации - полнотекстовые статьи. Его публикации отвечали всем требованиям для присуждения степени кандидата. Если Вы хотите, мы можем предоставить Вам все публикации.</p>	<p>Besides, there is an article in the First Quartile Journal. This is quite serious publication. Up to this year that was enough. Besides, there are two publications in peer reviewed journals – full-text articles. His publications met all requirements for awarding a candidate degree. If you wish, we could give you that information.</p>
--	--

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А.**

<p>В автореферате диссертации достаточно информации. Все соответствует требованиям. (Публикации Лю Г. представлены).</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> The thesis abstract has enough information. Everything met the requirements.</p>
--	--

**Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

<p>Благодарит Бершицкого С.Ю. Уточняет, есть ли еще вопросы, связанные с документами. Благодарит. Больше вопросов нет. Предоставляет слово для доклада Лю Гоцзюню, 20 минут.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you, Sergey Yurievich! Any more questions related to documents? Thank you! No more questions. Then, a word flows to our applicant to state the essence and provisions of the thesis. You have 20 minutes as usual.</p>
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R на англ.яз. с синхронным переводом*).

Глебова Е.И., переводчик (*синхронный перевод доклада Лю Г.*).
Приветствует участников заседания и отмечает следующее.

Актуальность нашей работы.

1. Онкопатология и первичные иммунодефициты объединены общими патофизиологическими генозависимыми механизмами.

2. Современная патофизиология интегрируется с различными медикобиологическими науками и использует системный подход для анализа любого процесса в организме, который зачастую игнорируется исследователями. Системный анализ требует привлечения методов системной биологии и в том числе биоинформатики.

3. Необходимо выявить биомаркеры, позволяющие оценить общие патогенетические причины различной дифференцировки мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и оценить прогноз течения патологии и выживаемости пациентов.

4. Иммунотерапия, как наиболее перспективный метод лечения рака, особенно анти-PD-1(анти-PD-L1), имеет низкую эффективность (20%), и необходимо выделить биомаркеры для оценки перспективности лечения рака мочевого пузыря этим методом.

5. У пациентов с общим переменным иммунодефицитом фенотипические проявления очень различные, при этом в тридцати процентах (30%) случаев развивается рак. У этой самой многочисленной когорты диагнозов среди первичных иммунодефицитов крайне редко удается установить патогенез и генетическую природу болезни.

6. Синдром Хеннекама является уникальной природной моделью для изучения механизмов формирования и функционирования лимфатической системы и её взаимосвязи с иммунитетом, но глубокие исследования в силу редкости нозологии проводятся редко.

Цель работы - выявление значимых патофизиологических механизмов формирования отдельных видов иммунозависимой патологии на основе биоинформационного анализа.

Задачи исследования.

1. Проанализировать патофизиологические механизмы гетерогенности мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
2. Выявить прогностические биомаркеры двух основных подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
3. Провести оценку экспрессии ингибирующих иммунные функции рецепторов (PD-1) у пациентов с различными подтипами мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
4. Проанализировать механизмы, лежащие в основе мультигенной природы общей вариабельной иммунной недостаточности.
5. Выявить новые кандидатные гены в группе болезней «общая вариабельная иммунная недостаточность».
6. Выявить мутации генов, приводящих к развитию первичного иммунодефицита «синдром Хеннекама».

Положения, выносимые на защиту.

1. В качестве диагностических маркеров мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, а также для прогноза и дифференциальной диагностики базального и люминального подтипа необходимо использовать данные об экспрессии молекул микро-РНК: miR-141-5p, длинных некодирующих РНК: AC010326.3 и матричных РНК: CLIC4.
2. Разница в экспрессии иммуносупрессивных молекул PD-1 позволяет различать базальные и люминальные подтипы мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря - базальные опухоли демонстрируют более высокие уровни экспрессии контрольных точек иммунного ответа, чем опухоли люминального подтипа.
3. Молекулярно-генетическую этиологию группы нозологических синдромов первичных иммунодефицитов «Общая вариабельная иммунная

недостаточность» представляет расширенный спектр из ста семидесяти двух кандидатных генов, выделенных в настоящем исследовании.

Данные секвенса – 403-х пациентов с МИРМП и 19 относительно здоровых лиц – были получены из публично доступного сервера TCGA. Данные экспрессии генов – 111 пациентов с ОВИН и 56 контрольных образцов относительно здоровых лиц – были получены из базы данных GEO.

База данных TCGA предоставляла массив клинических данных, но только некоторые из клинических данных пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря были использованы в настоящем исследовании, включая пол, возраст, стадию рака, класс по TNM, гистологический тип опухоли, злокачественность, курение, статус и срок выживания, тогда как другие параметры, такие как раса, этничность, вес тела – не включались в это исследование.

Относительные уровни 22 типов опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток для каждого образца опухоли были подсчитаны с использованием программы CIBERSORT. После получения разрешения из Стэнфордского университета для доступа к CIBERSORT, данные экспрессии 19181 информационных РНК пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря были использованы в качестве входящих данных для генерации сведений о клеточном составе опухолевых образцов.

В нашей работе мы использовали большое число статистических и биоинформационных методов анализа, использовали языки программирования Ар и Пайтон. Также мы использовали общие биоинформационные базы данных и программы.

Задача первая. Проанализировать патофизиологические механизмы гетерогенности мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Задача вторая. Выявить прогностические биомаркеры двух основных подтипов (мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря).

Используя полученные с помощью CIBERSORT данные о клеточном составе опухолей пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

и их клинические данные, мы выявили, что уровень опухолеинфильтрирующих макрофагов M2 значительно коррелирует с худшей выживаемостью, высокой злокачественностью и стадией рака.

Был проведен кластерный анализ данных экспрессии матричных РНК, микроРНК и длинных некодирующих РНК 403 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Результаты показывают, что подтип-1 характеризовался высокой экспрессией люминальных маркеров (*демонстрирует слайды*), и подтип-2 характеризовался высокой экспрессией базальных маркеров (*демонстрирует слайды*). Таким образом, было вновь подтверждено, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря может, в основном, подразделяться на два подтипа, как сообщалось в предыдущих исследованиях.

С использованием программного обеспечения GSEA методом функционального обогащения проанализированы результаты экспрессии мРНК 403 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Выявлено, что люминальный подтип характеризовался активацией сигнальных путей, связанных с метаболизмом, тогда как базальный подтип характеризовался активацией путей, связанных с функциями иммунной системы и метастазированием.

На основании результатов экспрессии РНК, применяя анализ дифференциальной экспрессии, мы получили разницу в экспрессии генов между контрольными и опухолевыми образцами. Также был проведен анализ разницы в экспрессии генов между базальными и люминальными образцами с использованием двух различных методов машинного обучения – XGBoost и Random Forest. Более того, мы рассматриваем только взаимопересекаемые результаты (*демонстрирует слайды*). Получены эти РНК (278 мРНК).

Рассчитав коэффициент корреляции Пирсона и используя базу данных miRWalk, мы выявили среди всех РНК только 3 матричных РНК, 3 длинных некодирующих РНК и 3 микро-РНК, тесно взаимодействующими друг с

другом. Первоначально предполагалось, что они имеют клинико-патологическое значение.

Здесь на слайде (*демонстрирует слайд*) вы можете увидеть четыре взаимосвязи между 3 матричными РНК, 3 длинными некодирующими РНК и 3 микро-РНК. Среди них положительные корреляции обозначены синим цветом, отрицательные - черным. РНК с пониженной экспрессией в опухолях обозначены зеленым, а РНК с повышенной экспрессией в опухоли обозначены желтым цветом.

Влияние идентифицированных девяти РНК на выживаемость пациентов с раком было проанализировано с использованием лог-рангового теста. Выявлено, что все они тесно связаны с выживанием пациента. В частности, более высокие уровни экспрессии MIR100HG, PALLD и CLIC4 связаны с неблагоприятным прогнозом, что позволяет предположить, что они могут играть онкогенную роль. Напротив, более высокие уровни экспрессии miR-141-5p предсказывают благоприятный прогноз, указывая на то, что они могут функционировать как ингибиторы опухоли.

Патофизиологическое значение выявленных различий генов GATA3, CLIC4, PALLD представлено на этом слайде (*демонстрирует слайд*). Например, важно, что GATA3 кодирует фактор транскрипции, который влияет на дифференцировку подклассов Т-лимфоцитов, поляризацию макрофагов от M0 до M2. CLIC4 влияет на ангиогенез, митоз, цитокинез, эндотелиальную пролиферацию и эндотелиальный морфогенез. Белок CLIC4 увеличивается в дифференцирующихся кератиноцитах, и уже известно, что апоптоз кератиноцитов влияет на рак кожи. PALLD – это белок цитоскелета, компонент актинсодержащих микрофиламентов, влияющий на форму клеток, адгезию и контрактуру. Что касается онкологии, было доказано, что полиморфизм PALLD связан с предрасположенностью к раку поджелудочной железы.

Задача третья. Провести оценку экспрессии иммуносупрессивных белков (PD-1) у пациентов с различными подтипами мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Мы обнаружили, что все ингибиторы иммунной контрольной точки имеют высокую экспрессию в базальных подтипах опухолей, что указывает на то, что базальные подтипы могут более успешно отвечать на терапию от анти- PD1 и анти-PD-L1 иммунотерапевтические препараты, например, такие как пембролизумаб и атесолизумаб.

Задача четвертая. Проанализировать механизмы, лежащие в основе мультигенной природы общей варибельной иммунной недостаточности.

Используя данные, полученные из базы данных STRING, мы визуализировали белок-белковые взаимодействия всех генов первичного иммунодефицита (ПИД) и обнаружили, что гены общего варибельного иммунодефицита (ОВИН) локализованы в ядре сети, что свидетельствует об их сильной взаимосвязи.

Было проведено сравнение плотности сети, биологического расстояния группы ОВИН и случайных групп ПИД, обнаружено, что гены ОВИН более сходны по своим функциональным отношениям, тесно взаимодействуют друг с другом по сравнению с другими генами ПИД.

Задача пятая. Разработать для группы первичных иммунодефицитов «общая варибельная иммунная недостаточность» способ прогнозирования генов-кандидатов и выделить их перечень.

Для этого был проведен корреляционный анализ Пирсона между тридцатью девятью известными генами ОВИН и 20000 белок-кодирующими генами человека для выделения высоко коррелированных генов, затем результаты были сопоставлены с картой экспериментально и теоретически предсказанных белок-белковых взаимодействий, представленные в исследовании Чэна. В результате было идентифицировано 1716 генов-кандидатов ОВИН.

Мы вычислили связанные с ОВИН пути, используя базу данных KEGG, и обнаружили, что гены ОВИН тесно связаны с 15 сигнальными путями. Следующее исследование должно было отобрать гены-кандидаты, расположенные в этих путях, из 1716 генов-кандидатов. В результате было отобрано 172 гена-кандидата.

Для наглядной визуализации я использовал программное обеспечение Cytoscape для создания этой сети, показывая взаимодействия между 39 известными генами ОВИН и 172 предсказанными нами генами-кандидатами.

Более того, из 172 генов-кандидатов, которые я предсказал, в зарубежных исследованиях 8 из них уже были подтверждены, когда я выполнял свою работу, и, как показывает опыт, вероятно, большинство из этих 172 генов будут подтверждены в ближайшее время.

Задача шестая. Выявить мутации генов, приводящих к развитию первичного иммунодефицита «синдром Хеннекама».

Перед вами (*демонстрирует слайд*) 5-летняя девочка, у которой подозревается синдром Хеннекама. Это заболевание является одним из самых редких заболеваний в мире, всего описано около 50 случаев, так что это было исследование уникального случая синдрома Хеннекама и в России. Это заболевание, в основном, характеризуется асимметричной лимфангиэктазией-лимфедемой, в данном случае локализованной с правой стороны тела. У девочки были клинические особенности проявления болезни в виде бородавчатых образований на коже ладони, указательного пальца и большого пальца правой руки, которые сходны с проявлениями папилломавирусной инфекции человека. Вирусный характер бородавчатых образований был опровергнут. Из обзора литературы мы знаем, что только половина случаев подтверждена генетическими методами. А другие случаи – все о клиническом диагнозе. Чтобы выявить генетическую природу синдрома, а также доказать, что представленный синдром действительно является синдромом Хеннекама, было проведено полногеномное секвенирование в генетическом центре «Геномед» в Москве, но они не

нашли никаких генетических мутаций, которые связаны или могут привести к этому заболеванию. Вот почему мы решили проанализировать этот клинический случай на суперкомпьютере. Мы предоставляем новый анализ данных последовательности всего генома с помощью пошагового метода фильтрации, который я покажу на следующем слайде, и мы попытаемся доказать полученные результаты с помощью секвенирования методом Сэнгера.

Используемые методы фильтрации представлены на слайде. В начале было проанализировано 10302 однонуклеотидных замен и вставок / делеций. Из них 111 мутаций могут соответствовать фенотипу. И только 6 из них оказались редкими в популяции. Но в данном конкретном случае я проанализировал 4 патогенные мутации.

Эти мутации данных генов были обнаружены у пациента с синдромом Хеннекама. Мутация в FAT4 связана с синдромом Хеннекама типа 2. Более того, мы понимаем, что это ген, кодирующий атипичный кадгерин 4, который участвует в сигнальных путях «Hippo» и «Warts», регулирующих рост клеток, поляризацию, размер, появление бородавок. Но мутация этого гена была обнаружена и у матери пациента, когда мы проводили секвенирование Сэнгера, но без фенотипических проявлений. Ген PIK3CD участвует в сигнальных путях PI3K / АКТ / mTOR, обеспечивая рост кровеносных и лимфатических сосудов, соединение клеток. Его нарушение может привести к образованию бородавок. Мутация в RAG1 обычно обнаруживается в различных формах ПИД, но не при синдроме Хеннекама. Такая информация вообще отсутствует в описаниях синдрома Хеннекама в мировой литературе. Необходимо было глубоко проанализировать эти новые мутации. В данный момент выполняется следующий шаг: проверка гипотезы о патогенности этих генов с использованием доступных методов, например, сигнальных путей и сетей взаимодействия белков. Одним из интересных и наилучших доказательств результата этого анализа является то, что эта пациентка имеет успешный опыт применения таргетной терапии для

блокирования пути mTOR, в котором участвует ген PIK3CD. Специальное таргетное лечение позволяет врачам предотвращать такие осложнения, как бородавчатые образования и увеличение лимфедемы.

Выводы и практические рекомендации разрешите не зачитывать.

Спасибо большое!

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Благодарит Лю Г. Предлагает членам дис. совета задавать вопросы. Предоставляет слово д.м.н., проф. Цывьяну Павлу Борисовичу.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.)</i> Thank you! Dear colleagues, would you like to ask any questions? Professor Tsyvian Paul Borisovich.</p>
---	--

Цывьян П.Б. / Tsyvian P.B., д.м.н., проф. (задает вопрос на английском языке)

<p>Dr. Liu, thank you very much for the presentation! Have you demonstrated genetic mechanisms that in many aspects are similar for immunological processes and oncology, in your opinion, what is the role of epigenetic factors in the process of intrauterine development? Thanks!</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.)</i> Уважаемый Лю, спасибо большое за презентацию! Вы продемонстрировали генетические механизмы, которые во многих аспектах схожи для иммунологических процессов и онкологии. Как Вы считаете, в целом, какова роль эпигенетических факторов в процессе внутриутробного периода развития? Спасибо!</p>
---	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>Dear Professor. As we know a lot of methods have been used in oncology and immunodeficiencies. We know that</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.)</i> Мы знаем, что многие методы могут использоваться для выявления</p>
--	---

the mutation in genes occurs only in some cases, but never in all. This is mainly due to the fact that each mutation can have a huge variety of phenotypic manifestations. We know that most of these genes affect the immune system and affect phenotypic manifestations. Our goal was to identify which genes regulated the phenotype using which type of function, such as interaction, network interaction, protein-protein interaction, correlation, to determine whether it is important in these diseases or not. We found that no matter, oncology or primary immunodeficiency, mutations in genes that affected the phenotype, that really interacted with each other. So, this is one of the most exciting results of our research. For Hennekam syndrome, this is one of the rarest cases in the world, as well as in Russia. So, we used a similar bioinformatic method, as well as a filtering method. We designed this and combined with clinical data, and we found that these genes, maybe all of them, they may have regulation affect together on the phenotype.

онкологии и иммунодефицитов. Полломка происходит только в некоторых генах, она никогда не возникает во всех генах. Фенотипические проявления очень вариабельны. Мы знаем, что большинство этих генов влияют на иммунную систему и влияют на фенотипические проявления. Нашей целью было определить, какие гены влияют на фенотип и какую функцию они выполняют. Это самый важный результат нашего исследования. Синдром Хеннекама – одно из наиболее редких заболеваний в мире и в России в том числе. Мы использовали методы биоинформатики и биостатистики, сопоставляли полученные данные с клиническими данными и обнаружили, что эти гены играют важную роль.

**Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

Уточняет у Цывьяна П.Б., доволен ли он ответом.	(синхронный перевод Глебовой Е.И.). Paul Borisovich, did you get an answer to your question?
---	---

Цывьян П.Б. / Tsyvian P.B., д.м.н., проф. Да. Спасибо!

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Уточняет, у членов дис. совета, гостей, есть ли еще желающие задать вопросы.	(синхронный перевод Глебовой Е.И.). Is there anybody else who would like to ask a question? Members of Dissertation committee, our guests?
--	---

Данилова И.Г. / Danilova I.G., д.б.н., доцент.

Могу я задать вопрос?	(синхронный перевод Глебовой Е.И.). Can I ask a question?
-----------------------	--

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

У нас есть еще один вопрос. Доктор наук Данилова Ирина Георгиевна.	(синхронный перевод Глебовой Е.И.). We have one more question. Professor Danilova Irina Georgievna.
--	--

Данилова И.Г. / Danilova I.G., д.б.н., доцент.

Скажите, пожалуйста, почему Вы в качестве объекта Вашего исследования выбрали рак мочевого пузыря? И как можно сочетать две совершенно разные патологии, такие как рак мочевого пузыря и первичные иммунодефициты? Что у них общего?	(синхронный перевод Глебовой Е.И.). Can you tell us, please, why have you chosen bladder cancer as the object of your research? And how can you combine two completely different pathologies as bladder cancer and primary immunodeficiencies? What do they have in common?
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

The mechanisms of pathology	(синхронный перевод Глебовой Е.И.).
-----------------------------	-------------------------------------

<p>development are common among these diseases, but each develops in different phenotypic situations. It was interesting to find out why the same genes can cause different phenotypic variants, therefore, we analyzed individual groups, and the most unknown was interesting.</p>	<p>Механизмы развития патологии общие для этих двух заболеваний. Но тем не менее, для каждого заболевания характерны свои особенности. Мы выявили, что разные гены определяют разные фенотипические проявления, поэтому мы исследовали индивидуальные проявления. Все, что было самым неизученным, оказалось для нас самым интересным.</p>
--	--

Данилова И.Г. / Danilova I.G., д.б.н., доцент.

<p>Вы нашли общие гены, которые отвечают за рак мочевого пузыря и первичный иммунодефицит. Вы проанализировали большую базу данных. Вы выявили общие гены, которые ответственны за обе патологии. Почему эти гены являются общими?</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Have you found common genes that are responsible for bladder cancer and primary immunodeficiency. You analyzed a big database. Have you revealed common genes that are responsible for both pathologies. Why these genes are common?</p>
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>We didn't find the common genes, but we found the common signaling pathways, which may be leading the development of oncology and primary immunodeficiency.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Мы не обнаружили общих генов, мы обнаружили общие сигнальные пути, которые приводили к развитию онкологии и первичного иммунодефицита.</p>
--	--

**Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

Вы удовлетворены ответом?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Are you satisfied with the answer?
---------------------------	--

Данилова И.Г. / Danilova I.G., д.б.н., доцент.

Большое спасибо.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you very much!
------------------	--

**Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

<p>Есть еще вопросы? Я тоже задам вопрос. Ваше исследование называется «Патофизиологические генозависимые механизмы определенных типов иммуноопосредованной патологии». Не думаете ли Вы, что иммунодефицит или ослабленный иммунный ответ является одним из основных факторов метастазирования? Если иммунная система в норме и под воздействием некоторых канцерогенных факторов развивается трансформация, иммунная система предотвратит дальнейшие метастазы. А в случаях, когда иммунная система ослаблена при иммунодефиците, существуют благоприятные условия для метастазирования. Разве Вы не</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Are there any more questions? Then, I as the chair will ask a question. Your research is called “Pathophysiological gene dependent mechanisms of certain types of immune-mediated pathology”. Don’t you think that immunodeficiency or weakened immune response is one of the main factor of metastasis. If the immune system is normal and under some cancerogenic factors transformation develops, the immune system will prevent from further metastasis. And in cases when the immune system is weakened in immunodeficiency, there are favourable conditions for metastasis. Don’t you see a pathophysiological aspect in that?</p>
--	--

видите в этом патофизиологический аспект?	
---	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

Yes. I think, of course, there are pathophysiological mechanisms, especially in the development of primary immunodeficiency to bladder cancer, as we found. We found that the immune system defect and metastasis-related signaling pathways, they are more activated in bladder cancer. As we know, immune system-related signaling pathways are also activated in common variable immune deficiency.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Да. Я думаю, что, конечно, есть патофизиологические механизмы. Особенно развитие первичного иммунодефицита способствует развитию онкологического заболевания, как в нашем случае рака мочевого пузыря. При поражении иммунной системы нарушаются сигнальные пути, которые не активируются при развитии рака мочевого пузыря. Как мы знаем, сигнальные пути, имеющие отношения к иммунной системе, также активировались при общем переменном иммунодефиците.
--	---

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Спасибо! Есть ли кто-нибудь еще, кто хочет задать вопрос? Нет. Объявляет технический перерыв.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you! Is there anybody else who wants to ask a question? No. Then, a technical break.
---	--

Технический перерыв. После перерыва.

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Предлагает продолжить заседание дис. совета. Предоставляет слово научным руководителям.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Dear colleagues, we continue our meeting. A word flows to the supervisor.
---	---

Тузанкина И.А. / Tusankina I.A., д.м.н., проф., ЗДН РФ, 1-й научный руководитель. Оглашает положительный отзыв (прил.)

Лю Гоцзюнь - выдающийся аспирант, инициативный и способный к быстрому обучению и выполнению задач. Обладает уникальными человеческими качествами, яркая и добрая личность, с хорошими взаимоотношениями с коллегами. Его с нетерпением ждут в Китае на хорошую должность, он знает не только английский, русский, но и монгольский язык. Желает ему успехов.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Dear colleagues, I'd like to mention that Liu Guojun is a exceptional postgraduate student, each supervisor can dream about because he is a fast learner and initiative. He can complete the tasks. He has unique human qualities are unique, he is bright, kind, he has good relations with colleagues. He was like a beam of light in our research group. Of course, we wish him a great success. He has a working place of a professor in China University. He speaks languages both Chinese and Mongolian. So, we will be very sorry to let him go home, however, we will continue joint research. We wish him great success and fruitful work.
---	---

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Благодарит Тузанкину И.А.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i>
---------------------------	--

Предоставляет слово второму научному руководителю Черешневу В.А.	Thank you, Irina Alexandrovna!
--	--------------------------------

Черешнев В.А. / Chereshev V.A., акад. РАН, д.м.н., проф., 2-й научный руководитель. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

<p>Я хотел бы сказать несколько слов, дорогие коллеги. Отвечая на комментарии Сергея Юрьевича о публикациях: опубликовано 3 статьи. Согласно требованиям в рецензируемых журналах должно быть не менее двух статей для получения степени кандидата наук и не менее 10 статей для получения степени доктора наук. Здесь у нас есть 3 статьи.</p> <p>Что касается Лю, вы все его хорошо знаете. Он – открытый и добрый человек. Окончил физический факультет во Внутренней Монголии. Выполняя магистерские программы, он изучал генетику микроорганизмов. В начальный период обучения в аспирантуре - у него была одна тема, потом ему утвердили новую тему. Я хотел бы подчеркнуть, что новый патофизиологический подход, базы данных, предоставленные Стэнфордским университетом, включали 740000 пациентов с онкологией с лечением, диагностикой и т.д. Я хотел бы привести вам пример: компьютер Watson в США</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>)</p> <p>I'd like to say some words, dear colleagues. Answering the comments made by Sergey Yurievich, there are three published articles. According to the requirements, there should be no less than two article in the peer reviewed journals for candidate degree and no less than 10 articles for doctorate degree. Here we have 3 articles. As for Liu, you all know him well. He is an open and kind person. He finished Physics Department in Inner Mongolia. Doing his master programmes he studied genetics of microorganisms. And doing postgraduate programme firstly he had one topic, then he was involved in a new topic. I'd like to emphasize that a new pathophysiological approach, databases provided by Stanford University included 740,000 patients with oncology with treatment, diagnostics and so on. I'd like to give you an example,</p>
---	---

может накапливать всю информацию об онкологии на основе данных 740000 пациентов. Каждый может включить свой материал, если у него есть сопоставимые данные. Два года назад в США на Конгрессе по онкологии они продемонстрировали пациента. Пациент имел забрюшинную массу, имелись все результаты анализов: анализ крови, иммунный статус, рентген, КТ. Было отобрано 10 практикующих онкологов и 10 профессоров. У них был пациент, и они должны были сделать любые обследования. Их попросили поставить правильный диагноз. Они встретились с пациентом, изучили его анализы в течение 3 часов. Компьютер Watson на основе анализа данных может поставить правильный онкологический диагноз за 10 минут. Группа из 10 специалистов может сделать это за 160 часов. Во время съезда они поставили диагноз только через неделю.

Вы можете сравнить базы данных с технологиями биоинформатики для анализа данных в теоретических патофизиологических исследованиях. У вас есть базы данных, и вы можете обобщать, сравнивать с вашими данными и ставить правильный диагноз. Теперь это то, что обычно

computer Watson in the USA can accumulate all information about oncology based on 740,000 patients data. Everyone can include his material if he has comparable data. Two years ago in the USA, at the Oncology Congress, they demonstrated a patient. The patient had a retroperitoneal mass, all test results were available: blood test, immune status, X-ray, CT. There were chosen 10 practicing oncologists and 10 professors. They had a patient and can ask for any examinations. They were asked to make the right diagnosis. They met with a patient and could discuss him for three hours. Computer Watson based on data analysis could make the right oncology diagnosis in 10 minutes. The group of 10 specialists could do it in 160 hours. During the Congress, they made a diagnosis only in a week. You can compare databases with bioinformatics technologies for analyzing data in theoretical pathophysiological studies. You have databases and can generalize, compare with your data and make the right diagnosis. Now this is what is commonly used. I'd like to say that we

<p>используется.</p> <p>Я хотел бы сказать, что Лю много работал с компьютером, он знает, как с ним работать, и ему доступны все международные базы данных. Сейчас ситуация в Китае сложная из-за заражения коронавирусом, инфицировано около 80000 человек, около 3000 умерло. Мы можем использовать базы данных со своей информацией.</p> <p>Одна из американских лабораторий обнаружила, что в этом вирусе есть компоненты ВИЧ. Как и откуда? Это не обезьяна, не амфибия.</p> <p>Пожалуйста, включите информацию в базу данных, проанализируйте и выясните причину и иммунный ответ. Кажется, что это не ВИЧ, т.к. поражаются ткани легких и иммунные клетки. Тем не менее, это поле для патофизиологического анализа.</p> <p>Мы желаем ему больших успехов. У него большое будущее, потому что он продолжает применять новые патофизиологические подходы.</p> <p>Спасибо!</p>	<p>discuss that a lot, Lui has worked with computer a lot from morning till evening, he knows how to work with computer and all international databases are available for him. Now the situation in China is difficult due to infection, coronavirus, about 80,000 are infected, about 3,000 died. We can use databases with their information. One of the laboratories in America revealed that the virus had HIV components. How and where from? It is not a monkey, not amphibian. Please, include the information into database, analyze, and found the cause and immune response. It doesn't seem to be HIV as the lung tissue is affected and immune cells are unaffected. However, this is the field for pathophysiological analysis.</p> <p>We wish him a great success. He has a great future because he goes ahead applying new pathophysiological approaches. Thank you!</p>
--	---

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Предоставляет слово ученому секретарю Ирине Александровне для оглашения поступивших отзывов.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>Now a word flows to the scientific secretary Irina Alexandrovna to present</p>
---	---

	the report of graduate organization, leading organization and thesis abstract reports.
--	--

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.**

<p>Сообщает о том, что в аттестационном деле Лю Гоцзюня. есть заключение выпускающей организации – ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет им. 1-го Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России. Зачитывает текст заключения (<i>заключение прил.</i>).</p> <p>Таким образом, диссертационная работа Лю Гоцзюня по актуальности проблемы, новизне результатов, их научно-практическому значению для специальности патофизиология, заключающемся в системном анализе и выявлении патофизиологических механизмов формирования иммунозависимой патологии, идентификацией генов и взаимосвязей кодирующих и некодирующих молекул РНК при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и общем переменном иммунодефиците, соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв.</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>).</p> <p>Dear colleagues, in the personal file there is a conclusion of the graduate organization – Federal State Autonomous Educational Establishment “Ural Federal University named after the first president of Russia Boris Yeltsin” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation where Liu Guojun studied and has worked till present. Based on the results of thesis review, the following conclusion was made: evaluation of the completed research, personal contribution, measure of confidence of the completed research results, scientific novelty, theoretical and practical significance of the research. It is noted that the value of thesis is reflected in publications, including international publications and those referring to the first quartile. The research results have been widely implemented into practice. The specialty that thesis corresponds to is 14.03.03 – pathological physiology. The thesis meets the requirements according to article 14 “Regulations on awarding</p>
---	---

<p>21.04.2014 г. № 335, 29.05.2017 № 650, 01.08.2018 г. № 1168), а её автор по своим профессиональным качествам достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.</p> <p>Диссертация соискателя Лю Гоцзюнь «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.</p> <p>Заключение принято на заседании кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики. В голосовании приняли участие 12 человек. Результаты голосования: за – 12 чел., против – 0 чел., воздержалось 0 чел.</p> <p><i>Протокол № 13 от 14 ноября 2019 г.</i></p>	<p>academic degrees”. It is noted that materials of the thesis are fully presented by the applicant in the published papers.</p> <p>The thesis is recommended for defense with account of scientific maturity of the applicant. It is noted that the thesis in accordance with relevance of the problem, scientific novelty, scientific and practical significance for the specialty pathophysiology inferring systemic analysis and revealing pathophysiological mechanisms of developing immunodependent pathology, gene identification and relations between coding and noncoding RNA molecules in muscle-invasive bladder cancer and common variable immunodeficiency, met the requirements of part 2 “Regulations on awarding academic degrees”, and its author by his professional qualities deserves awarding the degree of candidate of biological sciences in the specialty 14.03.03 – pathological physiology.</p>
---	--

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.**

<p>Оглашает положительный отзыв ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение</p> <p style="text-align: right;">«Научно-</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>The thesis is recommended for the defense. The conclusion was made at the meeting of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics,</p>
--	--

<p><i>исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН (г. Москва) – в своем положительном отзыве, подписанном Давыдовой Т.В., доктором медицинских наук, указала, что в диссертации содержится решение задачи углубленного изучения патогенетических механизмов иммунопатологических и молекулярно-генетических процессов, что имеет существенное значение для патологической физиологии (отзыв прил.).</i></p>	<p>Institute of Natural Sciences and Mathematics signed by vice-rector of the University Kruzhaev. External report was received from the leading organization “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology” signed by the member-correspondent of the Russian Academy of sciences Morozov. The report emphasized the relevance of the completed research, modern level of studying biological processes that is a deep search into molecular and genetic correlations requiring systematic approach and new methods of analysis and assessment of the data received, including bioinformatics.</p> <p>The most significant manifestations of immunodependent pathology are changes in proliferation, repair and inflammation that were chosen for the research as a model – common and rare primary immunodeficiencies. Undoubtedly, this research has to be continues enabling to expand our understanding about the role of typical processes of cellular stress and proliferation in the pathogenesis of the studies immune dependent processes and determine the scientific search into therapeutic impact.</p> <p>All these determines the relevance of the topic of the research, its theoretical and practical significance. The review</p>
---	--

report underlines novelty of the research, and obtained results, conclusions and recommendations. The new perspectives in understanding the multigenic nature of primary immunodeficiency syndromes are presented thanks to the obtained results of gene relation analysis. A list of possibly pathogenic mutations is presents. It is noted that the research results are significant for science and practice and recommended for the use. Personal contribution of the applicant, the degree of validity and variability of the scientific provisions and conclusions, volume and structure of the thesis, published research results of 37.5 printed pages with author's contribution of 80%, the contents of the thesis, compliance of the thesis with the specialty passport "pathological physiology (biological sciences)" were reviewed.

It is noted that thesis abstract is complaint with main thesis provisions. Thesis abstract is presented in accordance with the requirements of the high attestation committee and includes the purpose, tasks, volume, methods of the research, main contents, conclusions and practical recommendations reported in the thesis.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.**

<p>Принципиальных замечаний по диссертации у ведущей организации нет. Задано два вопроса.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Comments and questions on the thesis. No comments of principle deteriorating the value of the completed research. However, there are some questions:</p>
<p>Вопрос 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?</p>	<p>1. What do you think can we apply the methods that you suggested to reveal relations between different molecules in bladder cancer for other types of cancer and how appropriate it is?</p>

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>Yes, and this method has already been used in breast and ovarian cancer research, which inspired us to use the same approach for bladder cancer research.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Да, и это уже использовалось при исследованиях рака грудной железы, яичников, что и вдохновило нас на применение такого же подхода для исследования рака мочевого пузыря.</p>
--	---

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ

Тузанкина И.А. / Tusankina I.A.

<p>Зачитывает второй вопрос. 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</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> There are three subtypes of Hennekam syndrome and the genetic cause has been identified for each of them. Nevertheless, you are insisting that a case presented in Chapter 5 refers to Hennekam syndrome while only one out of four mutated genes is well-known in</p>
--	--

<p>выявленных мутированных генов только один является известным при данной патологии. Как Вы это объясните?</p>	<p>that pathology.</p>
---	------------------------

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>Hennekam syndrome is diagnosed primarily by clinical phenotypic manifestations. Very little is known about this syndrome. These described mutations in four genes occurred only in some cases and never in all. This is mainly due to the fact that each mutation can have a huge variety of phenotypic manifestations. Moreover, it is known that half of the described cases have a genetic cause so that it is the task of future research. In some patients, one mutation was found, in other patients another mutation, and the phenotype is similar for everyone. In this case, when proving the influence of these genes, in particular, we were guided by the role of known signaling pathways in the pathogenesis of these phenotypic manifestations, and our correctness was confirmed by the ongoing therapy using the targeted drug “everolimus”, which is used to block the mTOR pathway associated with the PIK3CD gene and</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Синдром Хеннекама диагностируется в первую очередь клинически по фенотипическим проявлениям. По этому синдрому известно очень мало. Эти описанные мутации в четырёх генах встречались лишь в некоторых случаях и никогда во всех. Это объясняется тем, что при каждой мутации может быть огромное разнообразие фенотипических проявлений. Более того, известно, что у половины описанных случаев генетическая причина так и не найдена, и это – задача будущих исследований. У каких-то пациентов одну мутацию нашли, у других пациентов другую мутацию. Фенотип у всех похож. В данном случае при доказательстве влияния именно этих генов мы руководствовались ролью известных сигнальных путей в патогенезе данных фенотипических проявлений, а нашу правоту</p>
--	--

stop the progression of symptoms in the patient.	подтвердила проводимая терапия с применением таргетного препарата эверолимус, который направлен на блокирование mTOR пути, связанного с геном PIK3CD и останавливал прогрессирование симптомов у пациентки.
--	---

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ
Тузанкина И.А. / Tusankina I.A. Оглашает заключение.**

<p>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.</p> <p>По актуальности, научной новизне, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям раздела II</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>Conclusion. Thus, thesis completed by Liu Guojun, submitted for the degree of candidate of biological sciences is considered to be completed research and qualifying work aimed at solving the problem of in-depth learning pathogenetic mechanisms of immunopathological and molecular genetic processes that has a significant value for pathological physiology.</p> <p>By its relevance, scientific novelty, scientific and methodical level, theoretical and practical significance, the thesis meets the requirements of part 2 “Regulations on awarding academic degrees” proved by the government order of the Russian Federation № 842 and its author deserves awarding the degree of candidate of biological</p>
--	---

<p>«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), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.</p> <p>Отзыв на диссертационную работу Лю Гоцзюня на тему «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии» обсужден, единогласно одобрен и утвержден на заседании отдела молекулярной и клеточной патофизиологии ФГБНУ «НИИОПП» (протокол № 1 от 27 января 2020 г.).</p>	<p>sciences on the specialty 14.03.03 – pathological physiology.</p> <p>Thesis report was discussed and anonymously proved at the Department of Molecular and Cellular Pathology.</p>
---	---

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. / Tusankina I.A. Зачитывает полученные отзывы на автореферат Лю Г. (*отзывы прил.*)

<p>Получено 8 отзывов на автореферат, все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат. Первый отзыв поступил 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). Она считает, что</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>). We have received eight thesis abstract reviews. All report reviews are positive and so do not have any comments. Each of them outlines the strong aspects of the research: from academician of the Russian Academy of Sciences, professor Korneeva Elena Andreevna, senior</p>
---	---

комплекс представленных данных позволяет считать диссертационную работу высоко актуальной. Новыми и практически значимыми являются результаты исследований, показавшие, что гены общего варибельного иммунодефицита взаимодействуют друг с другом более интенсивно, чем с другими генами ПИД. Второй отзыв был от академика РАН, д.м.н., проф. **Толояна Арега Артемовича**, директора ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», заведующего лабораторией молекулярной иммунологии. По его мнению, автором выполнена масштабная работа по оценке вероятных генов общего варибельного иммунодефицита. В диссертации решена задача - на основе биоинформационного анализа выявлены значимые патофизиологические механизмы формирования отдельных видов иммунозависимой патологии. Есть отзыв чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. **Симбирцева Андрея Семеновича**, научного руководителя ФГУП ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург), считающего, что выявленные Лю Г. мутации при синдроме Хеннекама представляют патогенетическую значимость и, с учетом понимания патогенеза синдрома

researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine (St.-Petersburg); academician of the Russian Academy of Sciences, professor **Totolyan Areg Artemovich**, director of St.-Petersburg research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Paster, head of the Department of Molecular Immunology; member correspondent of the Russian Academy of Sciences, professor **Simbirtsev Andrey Semenovich**, scientific director of Research Institute of High Purity Biologicals (St.-Petersburg), doctor of medical sciences, professor, honoured scientist **Dolgikh Vladimir Terentievich**, senior researcher, Research Institute of General Intensive Care named after Negovsky, head of the Pathology Department, Institute of Professional and Advanced Training, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitology (Moscow); doctor of biological sciences **Zamorina Svetlana Anatolievna**,

Хеннекама, позволяют расширить представления о генетической природе этой болезни. Четвертый отзыв был дан д.м.н., проф., ЗДН РФ **Долгих Владимиром Терентьевичем**, главным научным сотрудником НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, заведующим кафедрой патологии Института профессиональной подготовки и повышения квалификации Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва). В отзыве указано, что достоверность полученных результатов не вызывает каких-либо сомнений, поскольку они обоснованы исходными теоретическими позициями, достаточным объемом выборки, использованием современных методов исследования, воспроизводимостью результатов, с применением компьютерных программ статистического анализа полученных данных. Есть отзыв от д.б.н. **Замориной Светланы Анатольевны**, профессора кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный исследовательский университет». По ее мнению, научная ценность диссертации в том, что соискатель продемонстрировал, как методы биоинформационного анализа могут помочь при конкретных иммуноопосредованных патологиях.

professor of the Department of Microbiology and Immunology, Perm State Research Institute; doctor of medical sciences, professor **Kozlov Ivan Genrikhovich**, head of the Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Rogachev of the Ministry of health of Russia (Moscow); doctor of biological sciences, professor **Kokryakov Vladimir Nikolaevich**, head of the Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine (St.-Petersburg); doctor of biological sciences **Raev Michael Borisovich**, senior researcher of the Laboratory of Environmental Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms (Perm). As I said before, in all review reports positive aspects of the research are outlined.

Шестой отзыв был прислан д.м.н., проф. **Козловым Иваном Генриховичем**, заведующим лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (г. Москва), отметившим актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость работы, считающим, что решена актуальная задача биологии – поиск новых возможных молекулярных механизмов в патогенезе иммунозависимых заболеваний. Дан отзыв д.б.н., проф. **Кокряковым Владимиром Николаевичем**, заведующим лабораторией отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург). Он подчеркивает теоретическое и практическое значение диссертации. По его мнению, выявлен факт повышенной экспрессии генов, относящихся к процессу эпителиально-мезенхимального перехода, метастазирования и функционирования иммунной системы при базальном подтипе рака мочевого пузыря. Последний, 8 отзыв представлен д.б.н. **Раевым Михаилом Борисовичем**, ведущим научным сотрудником лаборатории экологической иммунологии Института экологии и

генетики микроорганизмов УрО РАН (г. Пермь). В отзыве указано, что общее достоинство работы несомненно. Репрезентативное количество данных и обстоятельная математическая обработка результатов с широким использованием биоинформационных методов позволили автору корректно обосновать доказательную часть работы. 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.

**Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.**

Благодарит Тузанкину И.А. и предоставляет слово первому официальному оппоненту Цейликману Вадиму Эдуардовичу.

(синхронный перевод Глебовой Е.И.).
Thank you! As the questions from the leading organization have already been announced then we could move on to the next step of our meeting – the discussion on the thesis contents. And the first word flows to the official opponent Tseilekman Vadim Eduardovich.

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

<p>Благодарит за честь оппонировать, как в этом диссертационном совете, так и такой диссертационной работы. Делает акцент прежде всего на дискуссионных моментах в диссертации и даже за её рамками. Эта диссертация особая, заставляет задуматься об общих тенденциях, которые испытывает современная фундаментальная медицина. Вся 2-я половина XX века ознаменовалась проникновением молекулярной биологии во все «жанры», дисциплины. Сейчас же мы видим аналогичную ситуацию, но только вместо молекулярной биологии столь же «агрессивно все пропитывается духом» биоинформатики. Это одна из первых, «пионерских» диссертаций, которая «пронизана» биоинформатикой. Это старт, и спустя некоторое время, для нас для всех это будет абсолютно привычным жанром. Лично я в своих исследованиях, касающихся немного других тем, но также и аутоиммунного заболевания</p>	<p>(<i>синхронный перевод Глебовой Е.И.</i>). Thank you very much! Dear chair, dear members of the Academic Council, dear doctor Liu, first of all I'd like to thank you for such honour to be an opponent. For me this is double honour. First of all, I act as an opponent of the thesis defense in this Academic Council for the first time. Secondly, to be an opponent of such thesis is also great honour for me. My thesis report is made according to all rules but let me not to read my review report but, first of all, say about the most disputable aspects that I found out in this thesis and beyond its framework and ask some questions to the applicant. Let me move on to the disputable part. This is really a special thesis which made me think about general trends in modern fundamental medicine. Really, the second part of the twentieth century is characterized by penetration, invasion of molecular biology into all spheres and all disciplines. Nowadays we can see similar situation where instead of molecular biology we could see</p>
---	--

псориаза, которые проводились совместно с коллегами из кожно-венерологического диспансера, с использованием суперкомпьютера университета, также работающих с массивами биг-дейта. Я лично убедился в уникальных возможностях подхода биг-дейта. Это – великий инструмент. Big data – по сути «похоронный марш для спекуляций». Именно в этом будущее, и поэтому данная работа устремлена в будущее. Что касается дискуссионных моментов, которые непосредственно касаются работы, я бы хотел обратить внимание на очень интересную статью, опубликованную в российском журнале «Биохимия» одним из лидеров в области молекулярной биологии, генетики профессором Евгением Старкумовым. Его статья посвящена проблемам биологии, которые как будто бы не имеют принципиального решения. Одним из таких камней преткновения для биологии считается проблема рака. В этой статье говорится прямо, что мы можем добиться снижения смертности, но

invasion of bioinformatics and, indeed, this is one of the first theses which is fully penetrated with bioinformatics. And it seems to me, this is only the beginning, and with time it will become something ordinary. I, personally, doing my research related to a bit different topic but, autoimmune disease of psoriasis, studying together with my colleagues from Dermatology and Venerology Dispensary and using the supercomputers in our university. We have also worked with big data and I was convinced in the large opportunities of big data. The instrument “big data” is going to stop all speculation. That’s why this research is directed into future. As for the disputable aspects concerning the research. I’d like to pay attention to a very interesting paper published in our Russian Journal “Biochemistry” by one of our leaders in the field of molecular biology and molecular genetics, professor Eugeny Sverdlov. This article is devoted to the problems of biology which cannot have principal solutions. One of such milestones in biology is the problem of cancer. This article says that we can achieve death rate improvement

никогда не сможем добиться излечения, поскольку скорость мутаций в раковых клетках в сотни раз выше скорости мутаций в соматических. Во-вторых, раковые клетки вербуют неопухолевые клетки, заставляя работать в свою пользу. Но тем не менее, это не бесспорно, поскольку пришли технологии редактирования генома. Если мы сможем быстро редактировать геном, то в конце концов сможем справиться и с такой необыкновенной скоростью мутирования раковых клеток. Но для того, чтобы редактирование генома получило плацдарм, нужны такие работы, как такая, какую выполнил Лю Гоцзюнь. Поэтому актуальность не вызывает никаких сомнений, я получил от ознакомления с текстом огромное удовлетворение. Кроме того, что в работе решаются конкретные проблемы, там ещё представлена технология решения медицинских проблем с использованием арсенала биоинформатики и big data. Я считаю, что это надо перенимать,

but we can never achieve cure as the mutation rate in cancerous cells one hundred times exceeds the mutation rate in somatic cells. This is first. Second, cancerous cells can turn noncancerous cells making them work for their benefits. However, it seems to me that the statement is not indisputable as we come to the technology associated with genome repair. It is difficult to predict how far we can go. It seems to me that in certain conditions if we can perform fast genome repairing then we can cope with such fast mutation rate of the cancerous cells. But to create a base for genome repair we need such works as conducted by doctor Liu. So, the relevance of the work is of no doubts. I personally got much pleasure when I read the text. Besides solving certain problems there are some technologies to solve modern problems with the use of bioinformatics. I think we should take this experience in spite of certain tasks.

независимо от конкретных задач.	
---------------------------------	--

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E.

<p>Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Работа, безусловно, интересная и вполне раскрывает особенности патофизиологических генозависимых механизмов отдельных типов иммуноопосредованной патологии. Тем не менее, у меня возникли вопросы, возможно они будут сложными для диссертанта, но тем не менее вопросы будут, поскольку такая диссертация не может оставить равнодушным.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> There are no fundamental comments on the thesis. The work, of course, is interesting and fully reveals the features of pathophysiological gene-dependent mechanisms of certain types of immuno-mediated pathology. Nevertheless, I have some questions. If they seem to be difficult for the applicant, could you apologies me as there is such a topic where you cannot be indifferent.</p>
---	--

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E. Задает первый вопрос.

<p>В исследовании охвачены, как минимум, 3 отдельные патологии, причем, каждая из них, взятая по отдельности, достойна отдельного исследования. Почему Вы не ограничились в своем выборе какой-либо одной формой и предпочли столь широкий охват?</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> First question: The research covered minimum three separate pathologies while each single pathology can be enough for a single research. Why didn't you limit your research choosing one pathology and made such wide choice?</p>
---	---

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

Dear Vadim Eduardovich. The	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i>
-----------------------------	--

mechanisms of pathology development are common, but each develops in different phenotypic situations. It was interesting to find out why the same genes can cause different phenotypic variants. Therefore, we analyzed individual groups. The most unknown was interesting.	Уважаемый Вадим Эдуардович! Механизмы развития патологии распространены, но каждый развивается в разных фенотипических ситуациях. Интересно было выяснить, почему одни и те же гены могут вызывать разные фенотипические варианты. Поэтому мы проанализировали отдельные группы. Самое неизвестное было интересно.
--	---

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E. Спасибо, я удовлетворен Вашим ответом. Оглашает второй вопрос.

Вы утверждаете, что люминальный подтип рака мочевого пузыря с мышечной инвазией в меньшей мере экспрессирует иммуносупрессивные гены, чем базальный подтип. Значит ли это, что эффективность иммунотерапии для данных подтипов будет различной?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you. I am satisfied with your answer. Second, you confirm that luminal subtype of bladder cancer with muscle invasion is characterized by less expression of immunosuppressive genes compared with basal subtype. Does it mean that effectiveness of immunotherapy for these subtypes will be different?
---	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

Yes, that is exactly what we found out. Predicting the development of pathology was proposed based on RNA	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Да, именно это мы и выявили. По экспрессии белков было предложено
---	---

expression.	прогнозирование развития патологии.
-------------	-------------------------------------

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E. Задаёт вопрос 3.

Можете ли Вы, на основании Ваших исследований, обозначить перспективные мишени для разработки таргетной терапии?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Can you based on your research outline perspective targets for the development of target therapy? Some things are clear from your report but I'd like you to give a more accurate answer.
--	---

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

Any molecule identified as pathogenetically significant in this study may be the target of targeted therapy. This requires further experimental and clinical studies.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Любая молекула, выявленная как патогенетически значимая в данном исследовании, может быть целью таргетной терапии. Для этого необходимо проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований.
---	---

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E. Спасибо. Я удовлетворен. Зачитывает четвертый вопрос.

Возможно ли рассматривать изученные Вами иммунодефициты как предраковые состояния?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you. I am satisfied. Could I ask the question that was asked by Boris Germanovich concerning the relation between immunodeficiencies and metastasis. I have a modified question. Could these immunodeficiencies be considered as precancer? I have a
--	--

	similar question but a bit different about precancer.
--	---

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>Yes, because some immunodeficiencies, in particular, have phenotypic manifestations in cancer formation, and manifestations may be first and everything else may be later. According to statistics, this occurs in at least 30 % of all CVID, but some primary immunodeficiencies make their debut with oncology, most often, these are lymphoid tumors, but there can also be solid tumors of any organs and tissues. Thank you.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Да, потому что часть иммунодефицитов имеет именно фенотипические проявления в виде рака. Проявления могут быть первыми, а все остальное может быть потом. По статистике это как минимум 30 % всех ОВИН, но некоторые первичные иммунодефициты дебютируют именно с онкологией. Чаще всего – это лимфоидные опухоли, но могут быть и солидные опухоли любых органов и тканей.</p>
--	--

1-й официальный оппонент, д.б.н., профессор Цейликман В.Э. / Tseilekman V.E.

<p>Благодарит и сообщает, что полностью удовлетворен ответами. Оглашает заключение: диссертационная работа Лю Гоцзюня «Патофизиологические генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, содержащее решение значимой для</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you! I am fully satisfied with answers. I have no more comments. In the conclusion: The thesis by Liu Guojun “Pathophysiological gene dependent mechanisms of certain types of immune-mediated pathology” is a completed scientific and qualification research containing solution to a</p>
---	--

патологической физиологии задачи по анализу больших массивов данных, объединяющих клинические исследования, данные анамнеза, данные секвенирования, с применением биоинформационных технологий и математического моделирования, с целью поиска универсальных генов-кандидатов и генных мутаций, участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, протекающих с нарушением пролиферативного процесса, а также разработки и совершенствования методов диагностики и персонализированной медицины при данных патологиях.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Лю Гоцзюня полностью отвечает требованиям раздела II «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), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

significant pathophysiological problem on big data processing combining clinical manifestations, medical history, genome sequencing with application of bioinformatics technologies and mathematical modeling to search the unique candidate genes and gene mutations participated in pathogenesis of immune-mediated diseases with changes in the proliferation process as well as development and improvement of diagnostic methods and personalized medicine in these pathologies.

According to the relevance of the research, scientific novelty, theoretical and practical significance, the thesis by Liu Guojun fully met the requirements of part 2 “Regulations on awarding academic degrees” proved by the government order of the Russian Federation from 24 September 2013 № 842 with amendments in 2016 to awarding candidate degrees and the author deserves awarding the degree of candidate of biological sciences in the specialty 14.03.03 – pathological physiology. That’s all. Thank you very much for attention!

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Спасибо. Лю Гоцзюнь, у Вас есть что сказать оппоненту?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you! Liu Guojun, would you like to say anything?
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель. Выражает благодарность Цейликману В.Э.

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Предлагает заслушать отзыв второго официального оппонента, Литвиновой Ларисы Сергеевны.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Then a word flows to the second official opponent – Litvinova Larisa Sergeevna.
---	---

2-й официальный оппонент, д.м.н. Литвинова Л.С. / Litvinova L.S. Зачитывает положительный отзыв (*прил.*).

Глебова Е.И., переводчик (*синхронный перевод текста отзыва*). Dear chair, dear members of the Dissertation Committee, dear colleagues, for me that's also a great honour to act as an opponent. I am here for the first time, hope not the last one.

New research methods in immunology, molecular biology, pathology, genetics and other fields related to certain aspects of pathophysiological process set up a difficult task for analysis and interpretation of the large database to be further implemented in medical practice. Systematic studying of the large data is impossible without bioinformatical approaches. It is well known that impaired mechanisms of regulation of inborn and adaptive immunity leads to the development of immune mediated pathologies, including primary immunodeficiencies and oncological disease, etiological factors could be both large genetic breakdowns and point gene mutations. Early diagnostics with the use of developed panel of pathogenetic molecular markers and candidate genes will

allow us to avoid mistakes in making a diagnosis as well as decrease the risk of complications and relapses, improve the effectiveness of therapy and patients' quality of life. Therefore, the necessity to implement the interdisciplinary analysis of clinical data for appropriate interpretation in the era of big data is evident and in no doubts.

The thesis by Liu Guojun directed at studying the molecular and gene dependent mechanisms of certain types of immune mediated pathology with detection of candidate genes and identification of mutated genes, participated in the pathogenesis of the disease, is relevant and timely.

The research has its scientific novelty and theoretical significance. In the thesis, Liu Guojun carried out systematic analysis of the signaling pathways significant for immunity and leading to heterogeneity of basal and luminal subtypes of muscle invasive bladder cancer. In the research the data enabling differentiation of muscle invasive bladder cancer into subtypes were firstly presented. New understanding in multigenetic nature of primary immunodeficiency syndrome is of particular interest. The author developed a new method for prognosis of candidate genes in the group of primary deficiency syndromes, including 15 co-expression factors, protein-protein interaction and signaling pathway data into clinical bioinformational analysis. Liu Guojun demonstrated the list of possibly pathogenic mutations in the genes which combinations can lead to the development of primary immunodeficiency "Hennekam syndrome".

The practical significance of the thesis by Liu Guojun is also of no doubts and consists of identification of new molecules of micro RNA, long non-coding RNA and mRNA that can serve as new prognostic parameters or markers for classification of muscle invasive bladder cancer subtypes. Proposed in the research, 172 candidate genes of CVIS could allow us to make early diagnostics of CVIS and creating target therapy.

The thesis by Liu Guojun contains six conclusions, three scientific provisions and four practical recommendation which fully reflect the obtained data. The research results were repeatedly discussed at Immunology Congresses and

Forums, and were presented to a large range of researchers. In 7 papers indexed in the international electronic bases.

The structure of the research consists of chapters, I am not going to tell about that in details. Undoubtedly, it was interesting to read and understand Chapter 2 of the thesis with detailed description of the applied method. In the conclusion the author summarizes the necessity of using bioinformational methods for understanding the detailed pathogenesis of immune mediated pathology and qualified development of target therapy for personalized medicine. The conclusions are fully compliant with set tasks completely reflect the results of the performed research.

It should be noted that a definite advantage of the thesis is in its good literary style as well as high quality illustrations which makes perceiving the information easier.

2-й официальный оппонент, д.м.н. Литвинова Л.С. / Litvinova L.S.

<p>Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Работа, безусловно, интересна и полностью раскрывает особенности патофизиологических генозависимых механизмов отдельных типов иммуноопосредованной патологии. При рассмотрении диссертации возник ряд вопросов, но большинство из них были заданы членами нашего уважаемого Совета. Зачитывает третий и четвертый вопросы из своего отзыва.</p> <p>3. Имеются ли различия в сигнальных путях в моделях базального и</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>The research is certainly interesting and fully reveals the features of pathophysiological gene-dependent mechanisms of certain types of immune mediated pathology.</p> <p>When reviewing the thesis, a number of questions arose but most of them were asked by the members of our respectful Council.</p> <p>3. I would like to know if there are any differences (in signaling pathways) in the models of basal and luminal bladder cancer?</p> <p>4. Is activation of PI3K-Akt pathway, in</p>
---	---

<p>люминального рака мочевого пузыря?</p> <p>4. И активация PI3K-Akt пути, на Ваш взгляд, в большей степени характеризует базальный или люминальный тип мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря?</p>	<p>your opinion, more typical for basal or luminal type of muscle invasive bladder cancer?</p>
---	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>To demonstrate the answer to this question, please show the slide 14 and 15.</p> <p>So, as you can see, luminal subtypes were related to activation of signaling pathways of metabolism, and basal subtypes, they, are more related to immune function system and metastasis. So, they are very different.</p> <p>For second question, PI3K-Akt pathway is more related to basal subtype, as you can see here.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>Уважаемая Лариса Сергеевна, для демонстрации ответа на этот вопрос пожалуйста покажите слайды 14 и 15.</p> <p>3. Как Вы видите, люминальный рак связан с активацией сигнальных путей иммунной системы, развитием первичного иммунодефицита как иммунозависимой патологии.</p> <p>4. Что касается дефекта генов пути PI3k – это характерно для базального подтипа.</p>
---	--

2-й официальный оппонент, д.м.н. Литвинова Л.С. / Litvinova L.S.

Спасибо! Я полностью удовлетворена ответами. Вопрос 5.

<p>Что Вы можете сказать, на основании проведенного исследования, об активации сигнального пути PI3K-Akt и его участии в развитии общей вариабельной иммунной недостаточности? Обнаружены ли</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i></p> <p>Thank you! I am completely satisfied with the answer. What can you say based on conducted research about activation of signaling pathway PI3K-Akt and its role in the development of</p>
--	---

<p>новые молекулярные пути, активация которых связана с развитием и прогрессированием ОВИН?</p>	<p>common variable immunodeficiency? Have you found new molecular pathways which activation is related to the development and progression of common variable immunodeficiency?</p>
---	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>As for the PI3K pathway gene defect, today it is at least 3 types of diseases in the structure of primary immunodeficiency syndromes with a predominant antibody defect - Activated PI3K-δ (delta) syndrome types I and II (APDS type I and APDS type II) and PI3KR1 deficiency. Moreover, the first two syndromes are associated with excessive proliferation of lymphoid tissue and a defect in apoptosis of B-lymphocytes, which leads to malignancy. For the treatment of this pathology, mTOR complex blockers, sirolimus or everolimus preparations are also used. Previously, these syndromes did not stand out in a separate group and belonged to common variable immunodeficiency (CVID). This is very characteristic for the group of CVID syndromes, when a genetic defect is identified, it becomes possible to understand the pathogenesis, explain the exceptional features of the disease, develop specific targeted therapy, after that, the syndrome leaves the CVID group and remains in the PID</p>	<p>(синхронный перевод Глебовой Е.И.). Что касается дефекта генов пути PI3k, сегодня это, по крайней мере, 3 болезни в структуре синдромов первичных иммунодефицитов с преимущественным дефектом антител - синдром активации PI3K-δ (дельта) I и II типов (APDS и APDS II) и дефицит PI3KR1. При этом первые два синдрома связаны с избыточной пролиферацией лимфоидной ткани и дефектом апоптоза В-лимфоцитов, что приводит к малигнизации. Для лечения этой патологии также используют блокаторы mTOR комплекса, препараты сиролимус или эверолимус. Ранее эти синдромы не выделялись в отдельную группу и относились к общему вариабельному иммунодефициту (ОВИН). Для группы синдромов ОВИН это очень характерно: при выявлении генетического дефекта появляется возможность разобраться в патогенезе, объяснить исключительные особенности</p>
--	---

classification under its own name. Regarding the new signaling pathways, we identified 172 candidate genes that work within the already known signaling pathways. The task of this work did not raise the question of finding new possible signaling pathways for the CVID.	болезни, разработать специфическую таргетную терапию, после чего синдром выходит из группы ОВИН и остается в классификации ПИД под собственным именем. Касаясь новых сигнальных путей, мы выявили 172 гена-кандидата, которые работают в рамках уже известных сигнальных путей. В задачи нашей работы не ставился вопрос о поиске новых возможных сигнальных путей ОВИН.
---	--

2-й официальный оппонент, д.м.н. Литвинова Л.С. / Litvinova L.S.

Последний 6 вопрос.

Как Вы считаете, что необходимо предпринять для повышения осведомленности врачей общей практики, педиатров и терапевтов относительно диагностических мер иммуноопосредованных патологий?	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you very much! And the last question is a more rhetorical one. What do you think is necessary to do to improve awareness of general practitioners and pediatricians about diagnostic measures to detect immune mediated pathologies?
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

These should be included in teaching programs in schools and universities, and expand teaching programs.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Включить в программы преподавания в школах, вузах. Расширить программы преподавания.
--	--

2-й официальный оппонент, д.м.н. Литвинова Л.С. / Litvinova L.S.

Благодарит и зачитывает заключение.

Диссертационная работа Лю Гоцзюня «Патофизиологические	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i>
--	--

генозависимые механизмы отдельных типов иммуноопосредованной патологии» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, содержащее решение значимой для патологической физиологии задачи по анализу больших массивов данных, объединяющих клинические исследования, данные анамнеза, данные секвенирования, с применением биоинформационных технологий и математического моделирования, с целью поиска универсальных генов-кандидатов и генных мутаций, участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, протекающих с нарушением пролиферативного процесса, а также разработки и совершенствования методов диагностики и персонализированной медицины при данных патологиях.

По актуальности, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертационная работа Лю Гоцзюня полностью отвечает требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 25.09.2013 г. № 842, в ред.

Thank you! In the conclusion I'd like to mention that the thesis by Liu Guojun "Pathophysiological gene dependent mechanisms of certain types of immune-mediated pathology" is a completed scientific and qualification research containing solution to a significant pathophysiological problem on big data processing combining clinical manifestations, medical history, genome sequencing with application of bioinformatics technologies and mathematical modeling to search the unique candidate genes and gene mutations participated in pathogenesis of immune-mediated diseases with changes in the proliferation process as well as development and improvement of diagnostic methods and personalized medicine in these pathologies.

According to the relevance, research volume, applied methodological approaches, scientific novelty, practical significance of the received data and conclusions, the thesis by Liu Guojun fully met the requirements of part 2 "Regulations on awarding academic degrees" and the author deserves awarding the degree of candidate of

<p>Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 355, от 29.05.2017 г. № 650, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.</p>	<p>biological sciences in the specialty 14.03.03 – pathological physiology. Thank you for attention!</p>
---	--

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Благодарит Ларису Сергеевну и предлагает Лю Г. поблагодарить официального оппонента</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you! Would you like anything to say?</p>
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель. Благодарит Литвинову Л.С.

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

<p>Предлагает членам диссертационного совета принять участие в обсуждении и дискуссии данного исследования. Резюмирует: полную характеристику работы дали официальные оппоненты, и члены дис. совета получили ответы на все возникшие в ходе защиты вопросы, этого вполне достаточно и исчерпывающе. Предоставляет заключительное слово соискателю Лю Гоцзюню.</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Would any member of the Dissertation Committee our any guest like to participate in the discussion of that research work? Let us think that a full characteristics of the research was provided by the official opponents. We got the answers to all questions raised during the discussion. I think that's enough. Then, a concluding word flows to the</p>
--	--

	applicant, a candidate for the degree.
--	--

Лю Гоцзюнь / Liu Guojun, соискатель.

<p>My deepest gratitude goes to my mentor, Academician Валерий Александрович, for her support and guidance of my thesis, Academician Валерий Александрович not only opened my perspectives but also taught me how to treat my colleagues with kindness and politeness. In the future, I will also treat others with what I have learned from you. Every moment with you was important and will never be forgotten. One word could express my feelings towards you, that is respect. My special gratitude also goes to my mentor, Professor Ирина Александровна, for the guidance of my thesis. Without your hard work, my thesis would not be complete. Joining a conference with you is one of the most magical experiences because you taught me how to do a presentation with passion. I still remember how you guide me on my first presentation. You enriched my academic and professional skills through your brilliant knowledge. Thank you all the members of the dissertation committee for coming to my</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Во-первых, позвольте поблагодарить моих научных руководителей: Валерия Александровича за помощь, оказанную мне в работе над диссертацией, за возможность работать в плодотворной команде ученых-исследователей, коллег. Я отношусь к Вам с теплотой и уважением. Также хочу выразить слова благодарности Ирине Александровне, без огромного труда которой моя диссертация не могла бы состояться. Это был для меня непередаваемый опыт исследовательской деятельности. Благодаря Вам я смог повысить свои профессиональные навыки проведения исследовательской работы. Спасибо всем членам дис. совета, всем, кто пришел на мою защиту. Спасибо большое всем! Особенно Елене Николаевне за ее большую работу.</p>
---	--

dissertation defense. Thank you, especially, Elena Nikolaevna, during this process, she did a lot of hard work.	
---	--

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Спасибо большое. Предлагает выбрать счетную комиссию в составе Чистяковой Гузель Нуховны, д.м.н., проф., Котомцева Вячеслава Владимировича, д.б.н., проф., Бершицкого Сергея Юрьевича, д.б.н. Просит проголосовать: кто «за» эту комиссию, кто «против», «воздержался»? Принято единогласно. Напоминает всем о порядке процедуры голосования.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Now we have to elect vote count panel. We suggest to include professor Bershitsky Sergey Yurievich, Kotomtsev Vyacheslav Vladimirovich and Chistyakova Guzel Nukhovna. Who are for? Against? Abstained? The decision is made unanimously.
---	---

Голосование.

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G.

Слово председателю счетной комиссии, пожалуйста, Сергей Юрьевич.	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> A word to declare the results of secrete voting flows to Bershitsky Sergey Yurievich.
--	---

Председатель счетной комиссии, д.б.н. Бершицкий С.Ю. / Bershitsky S.Yu.

Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета (зачитывает протокол № 1 заседания счетной	<i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Counting commission consisting of Bershitsky, Kotomtsev, Chistyakova
--	--

<p>комиссии): состав избранной комиссии: председатель – Бершицкий С.Ю., члены комиссии – Чистякова Г.Н., Котомцев В.В. Комиссия избрана для подсчета голосов по тайному голосованию по вопросу присуждения Лю Гоцзюню ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Состав совета – 21 человек, присутствовало на заседании 16 членов совета (в том числе по профилю рассматриваемой диссертации – 14.03.03 – патофизиология, биологические науки – 9 человек). Роздано бюллетеней – 16. Осталось нерозданных бюллетеней – 5. Оказалось в урне бюллетеней – 16. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата биологических наук Лю Гоцзюню:</p> <p>за - 15, против - 1, недействительных бюллетеней - нет.</p>	<p>conducted a vote count on secret ballot voting on awarding Liu Guojun the degree of a candidate of biological sciences on the specialty 14.03.03 – pathological physiology. There were 16 members of the Dissertation Committee present at the meeting, including doctors of science in the field of thesis on the specialty 14.03.03 – pathological physiology and biological sciences – 9 specialists, ballots distributed – 16, left in the ballot box – 0, placed into the ballot box after voting – 16.</p> <p>The results of voting on awarding Liu Guojun the degree of a candidate of biological sciences are the following: for – 15, against -1, invalid ballots – 0.</p>
--	---

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. / Yushkov B.G. Благодарит Бершицкого С.Ю.

<p>Уточняет, кто «за» то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии, кто «против», кто «воздержался». Просит</p>	<p><i>(синхронный перевод Глебовой Е.И.).</i> Thank you, Sergey Yurievich! Who are for proving the results of the vote? Who are against? Abstained? Thus, the</p>
--	---

<p>проголосовать. (Голосование единогласное). Поздравляет Лю Г. с успешной защитой.</p>	<p>protocol is approved unanimously. We can congratulate Liu Guojun with successful defense of the thesis and wish him further success in the field of science and research and not to lose the relations with establishments, institutions, supervisors that helped him in conducting the research work. Thank you!</p>
---	--

Зам. председателя дис. совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Юшков Б.Г. Уточняет у членов дис. совета есть ли замечания по проекту Заключения дис. совета? Замечаний нет. Просит проголосовать членов дис. совета за предлагаемый проект заключения дис. совета. (Голосование единогласное).

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 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 переменного 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 переменного 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 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».

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.

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 ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

27 февраля 2020 года