

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА
(ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ)**

664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Тел: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Диссертационный совет 24.1.187.01

Протокол №127/1

заседания Диссертационного совета 24.1.187.01 при ФГБНУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и репродукции человека»

от 10.11.2023 г.

Председатель диссертационного совета – д.м.н., академик РАН, профессор
Л.И.Колесникова

Ученый секретарь диссертационного совета - д.б.н. Л.А. Гребенкина

Члены экспертной комиссии: д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф. (председатель),
д.м.н. Огарков О.Б., д.б.н. Семёнова Н.В. (члены комиссии).

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

20 членов диссертационного совета, из 26, входящих в его состав:

№	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, ученое звание	Шифр специальности
1	Колесникова Л.И.	д.м.н. академик РАН, профессор	3.3.3
2	Рычкова Л.В.	д.м.н., чл.-корр. РАН	3.1.21
3	Протопопова Н.В.	д.м.н., профессор	3.1.4
4	Гребенкина Л.А.	д.б.н.	3.3.3
5	Баирова Т.А.	д.м.н.	3.1.21
6	Бугун О.В.	д.м.н.	3.1.21
7	Данусевич И.Н.	д.м.н.	3.3.3
8	Данчинова Г.А.	д.б.н.	3.3.3
9	Даренская М.А.	д.б.н., проф.РАН	3.3.3
10	Курашова Н.А.	д.б.н.	3.3.3
11	Корытов Л.И.	д.м.н., профессор	3.3.3
12	Лещенко О.Я.	д.м.н.	3.1.4
13	Мадаева И.М.	д.м.н.	3.3.3
14	Огарков О.Б.	д.м.н.	3.3.3
15	Петрова А.Г.	д.м.н., профессор	3.1.21
16	Погодина А.В.	д.м.н.	3.1.21
17	Поляков В.М.	д.б.н.	3.3.3
18	Семёнова Н.В.	д.б.н.	3.3.3
19	Сутурина Л.В.	д.м.н., профессор	3.1.4
20	Шолохов Л.Ф.	д.м.н., профессор	3.3.3

ПОВЕСТКА: Прием к защите докторской диссертации Шкурникова Максима Юрьевича на тему: «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

СЛУШАЛИ: Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.187.01 по диссертации Шкурникова М.Ю. на тему: «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», избранной диссертационным советом открытым голосованием на заседании 30.10.2023г. (протокол №127).

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», имеются положительные Заключения от обеих организаций.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Колесников Сергей Иванович;

- доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Тоневицкий Александр Григорьевич.

Имеется обоснование необходимости назначения двух научных консультантов (выписка из протокола заседания Ученого совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ от 27.04.2023 г. №4).

Комиссия из числа членов диссертационного совета в составе: д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф. (председатель), д.м.н. Огарков О.Б., д.б.н. Семёнова Н.В. (члены комиссии) ознакомилась с диссертацией Шкурникова М.Ю. и вынесла следующее **Заключение:**

Представленная для экспертизы диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой формулируются и научно обосновываются закономерности формирования Т-клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, а также эволюции генома вируса, что является чрезвычайно актуальным и своевременным.

Научная новизна работы

Впервые установлено, что у пациентов в возрасте до 60 лет с вирусной пневмонией, вызванной двумя наиболее распространенными вариантами штамма Дельта SARS-CoV-2, в случае инфицирования вариантом AY.122 число высокоаффинных для их индивидуального набора молекул ГКГС-I пептидов вируса SARS-CoV-2 значительно сократилось по сравнению с инфицированием вариантом B.1.617.2. Это прежде всего связано с мутацией G8R в белке NS8.

Впервые продемонстрировано, что среди госпитализированных в третью волну пандемии COVID-19 пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, значимо снижено число носителей аллеля HLA-A*01:01 ГКГС-I. Установлено, что носители аллеля HLA-A*01:01 формируют Т-клеточный иммунитет к пептидам, кодируемым геном ORF1ab вируса SARS-CoV-2. Гены SARS-CoV-2 мутируют с разной скоростью. Ген ORF1ab наиболее консервативен среди них, а значит носители аллеля HLA-A*01:01 могут длительное время сохранять Т-клеточный иммунитет.

Продemonстрирована более высокая частота встречаемости иммунодоминантных эпитопов из белков гена ORF1ab вируса SARS-CoV-2 у носителей HLA-A*01:01 по сравнению с эпитопами из белков этого гена у носителей HLA-A*02:01 в когорте выздоровевших пациентов первой волны COVID-19.

Впервые на основании исследования взаимосвязи генотипа ГКГС-I с тяжестью течения заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, продемонстрирована взаимосвязь вероятности летального исхода заболевания и числа пептидов вируса SARS-CoV-2, высокоаффинных для индивидуального набора молекул ГКГС-I пациента.

Впервые изучено возможное влияние микроРНК ткани лёгких на эволюцию генома вируса SARS-CoV-2. Показано, что 5p- и 3p-нетранслируемые области вируса SARS-CoV-2 практически не имеют регионов связывания с характерными для ткани лёгких микроРНК, но вирус обладает значительным числом мест связывания с микроРНК в регионе NSP3-NSP5, ответственном за аутопротеолиз вирусных полипептидов и формирование вирионов. В вариантах штамма Омикрон произошло значимое снижение числа мест связывания с микроРНК клеток хозяина, что могло способствовать снижению патогенности данного штамма.

Впервые выявлен механизм регуляции экспрессии генов ACE2 и TMPRSS2 человека молекулами микроРНК.

Впервые показано, что мутации вируса SARS-CoV-2 практически не затрагивают иммунодоминантные для российской популяции пептиды вируса SARS-CoV-2.

Впервые разработан и апробирован патогенетически обоснованный алгоритм диагностических мероприятий для прогноза тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I пациента.

Практическая значимость работы

Практическая значимость заключается в том, что разработанные в процессе исследования и научно обоснованные патофизиологические подходы к анализу индивидуальных особенностей генотипа ГКГС-I пациентов позволят совершенствовать прогноз развития тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19,

а значит более эффективно оказывать медицинскую помощь в условиях продолжающейся эпидемии и в периоды ее повторного возникновения.

Разработанные в исследовании предложения и практические рекомендации могут быть внедрены в деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Объем изученного материала и методический уровень его исследования может быть оценен как достаточный и объективный для докторской диссертации. Поставленные автором задачи решались с помощью комплекса современных, высокотехнологичных методов исследования генома человека, Т-клеточного иммунитета, а также статистических методов, что определяет достоверность основных положений и выводов диссертации.

Материалы диссертации изложены в работах, опубликованных соискателем, и соответствуют требованиям, предъявляемым к публикациям основных научных результатов диссертации, предусмотренных «Положением о присуждении ученых степеней». Автором опубликовано 23 печатные работы, в том числе 18 статей в научных журналах и изданиях, входящих в международные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, три патента на изобретения, одни клинические рекомендации, одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа Шкурникова М.Ю. соответствует требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, установленным п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в диссертационной работе отсутствует заимствованный материал без ссылок на автора (или) источник заимствования и результатов научных работ, выполненных соискателем в соавторстве, без ссылок на соавторство); в отчете о проверке на заимствования, предоставленного сервисом «Антиплагиат», уникальность текста более 73%, самоцитирования составляют около 20 %.

Текст диссертации, представленной в диссертационный совет, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации. Оформление диссертации соответствует действующим требованиям.

Диссертационная работа Шкурникова Максима Юрьевича «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19» полностью соответствует пунктам 2, 5, 6, 7, 8 паспорта специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и является самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной установлению роли генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 и позволяющей на

основании выполненных автором исследований оптимизировать оценку тяжести и прогноза течения заболевания.

ПОСТАНОВИЛИ: Учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, полноту опубликования их в печати комиссия считает, что диссертация Шкурникова Максима Юрьевича «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19» соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 Положения ВАК Минобрнауки РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук и рекомендует ее для представления к защите в диссертационный совет 24.1.187.01 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

УТВЕРЖДЕНЫ:

1. Официальные оппоненты:

Малышев Игорь Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра патологической физиологии, заведующий.

Попугаев Константин Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель директора по научной работе.

Яблонский Пётр Казимирович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, директор.

2. Ведущая организация –

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Разрешена печать автореферата на правах рукописи.

4. Утвержден дополнительный список рассылки авторефератов.

5. Дата защиты – «12» февраля 2024 г.

При открытом голосовании членов диссертационного совета за решение принять к защите докторскую диссертацию Шкурникова Максима Юрьевича «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля

микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология, голосовали «за» - 20 членов диссертационного совета, «против» - нет, «воздержавшихся» - нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.187.01,
д.м.н., профессор, академик РАН



Л.И. Колесникова

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.1.187.01, д.б.н.

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to L.A. Grebenkina.

Л.А.Гребенкина

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА
(ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ)**

664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Тел: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36
E-mail: iphrr@sbamsr.irk.ru

Диссертационный совет 24.1.187.01

Выписка из протокола №127/2

заседания Диссертационного совета 24.1.187.01 при ФГБНУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и репродукции человека»

от 10.01.2024 г.

Председатель диссертационного совета – д.м.н., академик РАН, профессор
Л.И.Колесникова

Председатель заседания диссертационного совета - д.м.н., член-корр. РАН,
профессор Л.В.Рычкова

Ученый секретарь диссертационного совета - д.б.н. Л.А. Гребенкина

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

18 членов диссертационного совета, из 26, входящих в его состав: д.м.н., чл.-
корр. РАН Рычкова Л.В. (заместитель председателя), д.б.н. Гребенкина Л.А.
(ученый секретарь), д.м.н. Баирова Т.А., д.м.н. Бугун О.В., д.м.н. Данусевич
И.Н., д.б.н. Данчинова Г.А., д.б.н., проф. РАН Даренская М.А., д.б.н. Курашова
Н.А., д.м.н., профессор Корытов Л.И., д.м.н. Лещенко О.Я., д.м.н. Лабыгина
А.В., д.м.н. Огарков О.Б., д.м.н., профессор Петрова А.Г., д.м.н. Погодина А.В.,
д.б.н. Поляков В.М., д.б.н. Семёнова Н.В., д.м.н., профессор Сутурина Л.В.,
д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.

ПОВЕСТКА: Перенос даты защиты докторской диссертации Шкурникова
Максима Юрьевича на тему: «Роль генотипа главного комплекса
гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и
крайне тяжелой форм COVID-19», представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая
физиология.

СЛУШАЛИ:

Ученый секретарь диссертационного совета, д.б.н. Л.А. Гребенкина:
Объявление о защите диссертации Шкурникова М.Ю. было опубликовано на
сайте ВАК РФ 10.11.2023 г. с указанием даты защиты - 12 февраля 2024 г. В
связи с тем, что на заседании диссертационного совета в указанную дату не
смогут присутствовать 4 члена диссовета по специальности:3.3.3.

Патологическая физиология (медицинские науки) (будут находиться в командировках), требуется перенос даты защиты диссертации.

Д.м.н., профессор Л.Ф.Шолохов: Предлагаю признать причину переноса даты защиты диссертации Шкурникова М.Ю. уважительной и назначить дату защиты на 20 февраля 2024 г.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., член-корр. РАН, профессор Л.В.Рычкова:Прошу проголосовать. . Кто «ЗА»? Кто «ПРОТИВ»? Все «ЗА», решение принято единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Признать причину переноса даты защиты диссертации Шкурникова М.Ю. уважительной;
2. Назначить дату защиты докторской диссертации Шкурникова М.Ю. на тему: «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология на 20 февраля 2024 г.

Председатель заседания
диссертационного совета 24.1.187.01,
д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор



Л.В. Рычкова

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.1.187.01, д.б.н.

Л.А.Гребенкина