

## Заключение комиссии

диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по диссертации Малова Сергея Игоревича «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Научный консультант – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, Ющук Николай Дмитриевич – президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** научная концепция, раскрывающая неизвестные ранее данные о значении геномных и протеомных биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях, выявлены качественно новые закономерности патогенеза цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе гепатита С, что позволило разработать новые подходы к прогнозированию течения и оптимизировать тактику ведения больных;

**предложены** оригинальные суждения по заявленной тематике, патогенетически обосновано определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *IFNL3*; *IFNL4*; *TLR3*, *TLR7*; *HNF4a*; *GPC3* и экспрессии miR-122 для прогнозирования спонтанного клиренса вируса, прогрессирования фиброза и развития рака печени у больных гепатитом С, принадлежащим к различным

этническим группам, а также комбинации белковых онкомаркеров для оценки риска гепатоцеллюлярной карциномы;

**доказана** перспективность практического применения новых научных достижений, наличие закономерностей, определяющих прогностическое значение определения однонуклеотидных полиморфизмов в варибельных сайтах генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации, некоторых представителей нового кластера малых некодируемых РНК и остеопонтина, как дополнительного критерия оценки фибротических изменений в печени;

**введены** новые представления о генетических и внешних факторах риска в детерминировании течения и исхода HCV-инфекции, значении микро-РНК в патогенезе острого и хронического гепатита С, циррозе и раке печени; понятия о благоприятных и неблагоприятных генотипах и аллельных вариантах ряда генов;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказаны** научные положения о мультифакториальной природе неблагоприятных исходов гепатита С, вносящие вклад в расширение существующих представлений о патогенезе гепатита С;

**применительно к проблематике диссертации** результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) на достаточном количестве наблюдений использован комплекс рутинных методов исследования, а также современных морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических анализов, проведена адекватная статистическая обработка полученных результатов;

**изложены** факты о клинико-лабораторных особенностях хронического гепатита С и гепатоцеллюлярной карциномы в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии, определена фактическая и рассчитанная математическим путем ожидаемая частота спонтанного клиренса вируса гепатита С в различных этнических группах;

**раскрыты** существенные проявления теории: выявление новых данных о факторах риска формирования хронического течения инфекционного процесса при гепатите С, прогрессирования фиброза печени, после успешной элиминации вируса, развития гепатоцеллюлярной карциномы;

**изучены** факторы, позволяющие дать клинико-эпидемиологическую характеристику гепатита С и связанных с ним патологических состояний в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии;

**проведена модернизация** существующих алгоритмов прогнозирования течения и исхода гепатита С на основе разработанной методики персонализированного прогноза развития гепатоцеллюлярной карциномы и калькулятора оценки риска развития печеночно-клеточного рака, впервые предложена оригинальная идея совместного использования генетических и белковых биомаркеров для прогноза течения хронического гепатита С после успешной элиминации вируса;

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

**разработаны и внедрены** в практическую деятельность инфекционной службы технологии, включающие комплекс диагностических мероприятий, на основании которых предложена методика персонализированного прогноза развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у больных вирусными гепатитами. Методика защищена патентом РФ и устанавливает порядок выполнения анализов на выявление альфа-фетопротейна, остеопонтина и глипикана-3 в крови больных вирусными гепатитами и трактовку полученных результатов; разработана и осуществлена государственная регистрация программы для ЭВМ № 2021611780 «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы».

**определены** пределы и перспективы практического использования положений диссертации в практическом здравоохранении, позволяющие улучшить прогнозирование течения и исхода HCV-инфекции и

оптимизировать тактику ведения больных в условиях применения препаратов прямого противовирусного действия;

**создана** система практических рекомендаций, основными направлениями которой явились мероприятия в рамках диспансерного наблюдения за больными гепатитом С, включая пациентов завершивших противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия, а также компьютерная программа «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы», свидетельство о государственной регистрации № 2021611780 от 05.02.22021;

**представлены** рекомендации по прогнозированию риска развития и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных вирусными гепатитами, (регистрационный номер рецензии Министерства науки и высшего образования 652/05.03-18 от 30 ноября 2020 года) и методика персонализированного прогноза развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с HCV, путем определения биомаркеров в сыворотке крови пациента, даны предложения по дальнейшему совершенствованию тактики ведения больных с острым и хроническим течением HCV-инфекции, мониторинга состояния здоровья у людей после элиминации гепатита С;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**результаты** получены на сертифицированном оборудовании с применением эффективных диагностических средств и методов, использованы методики, соответствующие поставленным задачам по поиску эффективных диагностических и прогностических маркеров при гепатите С и доказательству преимущества их использования в клинической практике;

**теория** построена на проверяемых данных клинического анализа и лабораторных исследований, большом объеме наблюдений (2227 человек) и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе научных данных, обобщении передового опыта отечественных и зарубежных ученых, комплексной оценки результатов лабораторных исследований;

использованы современные методики сбора и анализа информации, сравнение собственных данных и данных, полученных ранее другими исследователями по теме вирусные гепатиты и персонализированная медицина, что свидетельствует о соответствии полученных диссертантом результатов и вынесенных на защиту положений;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике гепатита С и ассоциированных с ним циррозе и раке печени;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, обоснован объем и дизайн исследования;

Личный вклад соискателя заключается в следующем: анализ отечественных и зарубежных источников литературы, планирование и проведение исследований, разработка дизайна работы, сбор биологического материала в исследуемых регионах России и Монголии, ведение клинко-лабораторных информационных карт, клинический осмотр пациентов, выполнение эластографии печени, анализ клинко-лабораторных данных, статистическая обработка полученных результатов, обобщение и формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикациям.

По материалам диссертации опубликовано 34 работы, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, из них – 17 в журналах, индексируемых в международных реферативных базах Scopus, 6 – в журналах, индексируемых в Web of Science. Получено 3 патента на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на различных научно-практических мероприятиях международного и всероссийского уровня.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования,

непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Основные положения, результаты и выводы полностью согласуются с современными представлениями о гепатите С и ассоциированными с ним патологическими состояниями.

Использование современных методологических подходов, статистическая обработка цифровых данных, объективность выбора в изложении концептуальных положений диссертации и правильная интерпретация научных результатов и выводов позволяют считать полученные результаты достоверными и обоснованными.

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация Малова Сергея Игоревича «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным требованиями Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата (доктора) медицинских наук.

Диссертация соответствует профилю диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Жданов Константин Валерьевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ФГБВОУ

ВО «Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

Никитин Игорь Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Сторожакова Г.И. лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Фазылов Вильдан Хайруллаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заключение подготовили:

Доктор медицинских наук

Николаева С.В.

Доктор медицинских наук

Понежева Ж.Б.

Доктор медицинских наук

Усенко Д.В.,

Подпись	21.09.15.
Фамилия	зверяю
Ученый ст	себя
ФБН ЦНИИ	бред