

Отзыв

официального оппонента о диссертационной работе Малова Сергея Игоревича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные заболевания

Актуальность темы. Гепатит С (ГС), преимущественно его хроническое течение (ХГС) с исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) остается серьезной проблемой здравоохранения в мире, в том числе РФ, несмотря на внедрение в клиническую практику современных эффективных препаратов противовирусной терапии (ПВТ). Причем, после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на применение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) сохраняются или нарастают фибротические изменения в печени (ФП) (у 10-27% пациентов), а при сформировавшемся ЦП – его основные клинико-патогенетические механизмы требуют длительного диспансерного наблюдения (ДН). ГЦК, ассоциированная с HCV-инфекцией, патогенетически является исходом ЦП и определяет основную причину смертности среди онкологических больных, занимая 2-3 место в различных регионах. После элиминации HCV сохраняются риски возникновения ГЦК при различной степени продвинутой ЦП (от 2 до 8% в год). Конечно, ПВТ декомпенсированного ЦП ПППД при ранней диагностике формирования ГЦК повышает выживаемость пациентов.

Автором обращено внимание на актуальность гендерных и расовых различий, их особенностей в течении ХГС и его исходов в публикациях различных авторов. В частности, что ГЦК встречается чаще (в среднем в 3 раза!) у мужчин, чем у женщин, и существуют значительные различия в распространенности ГЦК у представителей различных рас: у монголоидов – в 2 раза чаще, чем у негроидов, а у латиноамериканцев – в 2 раза чаще, чем у белых американцев. При этом отсутствуют генетические исследования в этнических группах населения, таких как якуты и монголы, поэтому поиск маркеров молекулярно-генетических механизмов, определяющих этнические особенности течения HCV-инфекции, приобретает особое значение в клинической практике.

Учитывая вышеуказанное, автором поставлена цель исследования по оптимизации тактики курации пациентов в условиях применения ПППД на примере этнических групп Северо-Восточной Азии.

В рамках поставленных цели сформулированы ряд задач, которые выполнены на достаточном методическом уровне, достоверность статистической обработки которых не вызывает сомнения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций в диссертационной работе С. И. Малова определяется логичностью построения этапов исследования. Автором последовательно:

- проведено углублённое обследование и изучение естественного течения ХГС и ГЦК, ассоциированного с HCV-инфекцией в различных этнических группах населения Северо-Восточной Азии, не выявив принципиальных отличий; при этом ГЦК во всех

группах регистрируется преимущественно у мужчин старше 60 лет на фоне общих факторов риска развития рака печени;

- подтверждена генетическая детерминированность спонтанного клиренса (СК) HCV с учётом вышеуказанных данных в этнических группах населения, проживающих на территории Северо-Восточной Азии; определены генетические маркеры, ассоциированные с СК вируса;

- определен генетический маркер предрасположенности к развитию ГЦК, ассоциированной с HCV-инфекцией в популяции европеоидов обоего пола и якутов-мужчин;

- оптимизирована диагностика прогрессирования фиброза печени после успешной ПВТ у пациентов с элиминацией HCV и метаболическим синдромом: установлен варибельный ген ядерного фактора гепатита - 4α, AA генотип которого ассоциирован с повышенным риском прогрессирования ФП; критерий тяжести гепатита С и прогрессирования фиброза – уровень miR-122 (степень цитолиза), степень угнетения экспрессии которого, могут быть предикторами рака печени;

- экспериментально обоснована модель последовательности стадий, характерных для ГЦК: фиброз – цирроз – рак; при этом апробирован метод прогнозирования риска развития ГЦК с использованием результатов комбинированного использования онкомаркеров (α-фетопротеин + остеокальцин + глипикан-3) с чувствительностью 89,1% и специфичностью – 90,9%.

На основании вышеуказанных последовательностей разработан и зарегистрирован программный продукт в виде электронного калькулятора оценки риска развития ГЦК.

Результаты и выводы в представленной диссертационной работе создают предпосылки для оптимизации ранней диагностики развития феномена «фиброз – цирроз – рак» в исходе ХГС для своевременной эффективной ПВТ и дальнейшей патогенетической коррекции в процессе диспансерного наблюдения (ДН).

Обоснованность и достоверность результатов исследования обеспечены:

– организацией исследования на территории субъектов, географически расположенных в Северо-Восточной Азии (Иркутская область, Республика Саха- Якутия, Монголия), характеризующихся большой площадью и низкой плотностью населения, которые являются сопредельными регионами, сопоставимыми по демографическим показателям, но отличающимися по этническому составу;

– обследованием 2227 человек (ОГС – 17, ХГС – 633, ГЦК – 419, СК – 228) методами сравнительного клинико-лабораторного обследования на основании анкетирования и ретроспективного анализа медицинской документации;

– выполнением генетических исследований 24SNP (нуклеотидный полиморфизм) девятнадцати генов с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР), используя амплификатор (R-YQ) в режиме реального времени;

– определением уровня онкомаркеров в крови с использованием иммунохимического и иммуноферментного анализаторов;

– верификацией качественного и количественного РНК HCV в ПЦР;

– постановкой эксперимента на лабораторных животных по моделированию ГЦК;

– использованием современных методов статистической обработки полученных результатов исследований с помощью пакетов программ Statistica-19, Microsoft Excel; уровень достоверной значимости - $P \leq 0,05$;

– апробацией результатов исследования на различных научных форумах, отражением основных показателей в 34 опубликованных автором научных трудах, в том числе 23 статьях, в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ; 3 патента на изобретение.

Таким образом, научные положения, сформированные в диссертационной работе, являются обоснованными, а выводы, полученные автором, соответствуют поставленным целям и выполненным задачам, достоверность которых не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования и его результатов.

Впервые проведено комплексное клинико-патогенетическое и прогностическое обоснование роли биомаркеров при феномене «ФП – ЦП – ГЦК» в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии с установлением частоты встречаемости генотипов и аллелей SNP генов при гепатите С.

Определение уровня miR-122 в крови пациентов отражает степень выраженности цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения гепатита; представлены данные об экспрессии miR-122 для оценки скорости прогрессирования ФП: его угнетение является предиктором развития ГЦК.

Представлено клинико-экспериментальное обоснование высокой эффективности сывороточных онкомаркеров (α -фетопроtein + остеоонтин + глипикан-3) в прогнозировании ГЦК на ранней стадии развития болезни.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования.

Научная теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в углубленном изучении патогенетических механизмов формирования ГЦК в исходе ХГС/ЦП на молекулярно-генетическом уровне у населения различных этнических групп Северо-Восточной Азии. Автором сформулирована гипотеза о взаимосвязи между полиморфизмом гена экспортина XPO5, нарушением транспорта пре-микро-РНК-122 из ядра в цитоплазму гепатоцита и повышенным риском развития ГЦК у пациентов ХГС после успешной ПВТ с элиминацией вируса (патент РФ №2756403 – «Способ определения генотипа человека, связанного с ацетилизированием ксенобионтов»).

Для практической деятельности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) разработаны рекомендации по прогнозированию риска развития и ранней диагностики ГЦК при вирусных гепатитах; разработана методика персонализированного прогноза ГЦК, ассоциированной с HCV-инфекцией, путем определения биомаркеров (AFP, OPN, GPC3) в сыворотке крови пациента (патенты РФ № 2749417, 202164780).

Результаты диссертационной работы внедрены:

- в практическую деятельность Иркутской областной инфекционной клинической больницы, Иркутского областного онкодиспансера, Якутской городской клинической больницы, Бурятской республиканской инфекционной больницы (г. Улан-Удэ);
- в учебный процесс кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» им. М.К. Аммосова.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: научно-практическая конференция «Хронические вирусные гепатиты: достижения и перспективы». (Улан-Удэ, 20 сентября 2019 г.); XII Всероссийская конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» (Москва, 19–20 сентября 2019 г.); Международный симпозиум «Современные технологии в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы» (Иркутск, 2 октября 2019 г.); XI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием Москва, 1–3 апреля 2019 г.); VI конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 20–21 мая 2020 г.); Первый конгресс инфекционистов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 8–9 октября 2020 г.); Международная конференция APASL (о. Бали, Индонезия, 4–8 марта 2020 г.); VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 26–29 октября 2021 г.); XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 24–26 мая 2021 г.); XIV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 28–30 марта 2022 г.); XXXI Ежегодная конференция Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Сеул, Корея, 30 марта–3 апреля 2022 г.).

Анализ содержания диссертации, его достоинства, замечания.

Диссертация С.И. Малова на тему: «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Описания материалов и методов», 5-ти глав «Собственных наблюдений», «Обсуждения результатов», «Выводов» и «Практических рекомендаций», «Списка литературы», «Списка сокращений», «Приложений».

В процессе ознакомления и анализа, предоставленных материалов в диссертации следует отметить следующее:

«Обзор литературы» (разделы 1.1-1.3) посвящен реализации стратегии элиминации HCV в РФ и характеристике рисков прогрессирования исходов ХГС после успешной ПВТ, а также роли молекулярно-генетических маркеров в патогенезе иммунного ответа при вирусных гепатитах, что соответствует выбранной проблеме диссертационной работы.

Наиболее важными и интересными являются сведения о рисках прогрессирования состояний в исходе хронической HCV-инфекции (фиброз-цирроз-рак), включая декомпенсацию функций печени и внезапной смерти, несмотря на успешную ПВТ с элиминацией HCV, особенно у лиц с метаболическим синдромом (высокий индекс массы тела в сочетании с жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью).

Другой проблемой сохранения рисков развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) названы факты воздействия HCV на структуры гистонов и регуляции метилирования ДНК, вызывая так называемые эпигенетические изменения, сохраняющиеся даже после эрадикации вируса, как маркеры малигнизации, и как мишени для терапевтического воздействия.

Безусловно, вышеуказанные факторы не единственные в процессе многофакторного взаимодействия вируса с гепатоцитами и другими клетками макроорганизма, механизмами врожденного и адаптивного иммунитетов, генетической предрасположенности.

Генетические исследования на территориях мира с различными климатогеографическими условиями, этническим составом, уровнем экономического развития и качества оказания медицинской помощи показывают особенности инфицированности населения регионов HCV и встречаемости ГЦК. Так, на азиатский регион приходится более 60,0% всех случаев смерти от болезней печени, 2/3 всех случаев острого гепатита в мире, 1/3 случаев ГЦК, а в азиатской части РФ и сопредельных государств преобладает этот уровень за счет ко-инфекции с В, В+Д, В+С, В+С+Д. Следовательно, изучение генетических факторов, определяющих исходы ХГС при естественном течении HCV-инфекции и в результате ПВТ ПППД, приобретает особое значение.

Вопрос о прогрессировании риска формирования ГЦК в исходе ХГС после ПВТ (α -интерферонотерапия, ПППД) достаточно спорный. Если α -интерфероны, как противовирусное средство патогенетического направления реально способствовали профилактике фиброза печени и нередко с обратным его развитием, о чем было много достоверных публикаций, то по эффективности ПППД результаты исследования остаются спорными.

В разделе обзора по характеристике полиморфизма генов в системе иммунного ответа при ВГ автор диссертации обратил внимание на взаимосвязи между вариациями в структуре генов человека, различными заболеваниями, в т.ч. инфекционного генеза.

Повышенную восприимчивость или, наоборот, толерантность к инфекциям обуславливает влияние однонуклетидный полиморфизм (SNP) на функциональное состояние генов и структуру кодируемых белков.

SNP генов у людей различной этнической принадлежности могут объяснять расовые особенности течения инфекционных заболеваний; в частности непосредственное отношение к противовирусному иммунитету (гены, корригирующие синтез цитокинов интерферонов, Toll-подобных рецепторов, HLA и других клеточных структур).

Роль вышеуказанных эндогенных модуляторов клеточного иммунитета хорошо известна в патогенезе вирусных гепатитов. Поиск генетических маркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов ХГС должен стать основой для разработки программы ранней их диагностики, персонализированной курации пациентов с целью снижения инвалидизации и смертности, учитывая гендерные и этнические особенности.

Самым труднопрогнозируемым исходам хронических вирусных гепатитов, в том числе ХГС и проблеме поиска генетических маркеров посвящены много научных работ, в том числе SNP цитокинов и ряда рецепторов, ассоциированных с прогрессированием ФП – ЦП – ГЦК.

Генетическая предрасположенность к прогрессированию ЦП с формированием ГЦК в этнических группах, инфицированных гепатотропными вирусами (В, С, Д, их сочетаниями) сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов и, нередко, развитием острой печеночной недостаточности. Безусловно впечатляет перечень генов-кандидатов, ассоциированных с ГЦК у пациентов вирусными гепатитами, которые определяют стадии и степень развития патологического процесса.

При всем многообразии исследований по генетической принадлежности патологических состояний в рамках вирусных гепатитов возникает необходимость интегральных маркеров, статистически достоверных с учетом лилофакторности этих заболеваний при естественном течении инфекционного процесса и в условиях этиотропной (и/или патогенетической) терапии.

В разделе 1.3 «Обзора литературы» представлен анализ использования биомаркеров при ВГ-ФП/ЦП-ГЦК. В частности, уделено внимание микроРНК (miR), стабильно циркулирующих в крови при различных поражениях печени, в том числе при ВГ, поскольку в клетках печени экспрессируется их не менее 250 с различными свойствами. Среди них miR-122 сосредоточенная в клетках печени (70,0%), обеспечивает жизненный цикл HCV, опосредуя противовоспалительное и онкосупрессивное действие, а в последние годы представляется как диагностический и прогностический маркер ГЦК.

Автором представлена таблица 1.2 с перечнем диагностически значимых онкомаркеров для ГЦК на различных стадиях клинической апробации. Однако ни один маркер, взятый по-отдельности, достоверно не обеспечивает раннюю диагностику ГЦК, поэтому ведется поиск комбинированного применения нескольких маркеров.

В диссертации рассматривается комплекс биомаркеров (AFP-альфа-фетопроtein + OPN-остеопонтин + GPC3-глипикан-3), сопоставимого с комплексом (AFP, AFP-L3, DCP).

Достоинством главы «Обзор литературы» явилась компактность изложения материала в рамках разработки темы диссертации. Рекомендательным замечанием считаю недостаточное раскрытие генетического обоснования спонтанного клиренса HCV и УВО при сравнительной характеристике ПВТ α -ИФН-препаратами и ПППД на основании международных публикаций, что имеет значение для клинической практики.

В главе «Материалы и методы» представлены общая характеристика пациентов, рассматриваемых в исследовании (ОГС, ХГС и СК; ГЦК, ассоциированной HCV-инфекцией) и описание методов исследования, преимущественного генетического направления.

Принципиальных замечаний нет. Однако, отсутствие интегрального дизайна исследования (с учетом семи глав, из которых 5 – собственных наблюдений) не позволяют четко отследить естественное течение основных групп пациентов по генотипам/субтипам на всех фазах инфекционного процесса в разных этнических подгруппах в сравнительном аспекте с момента первичной диагностики. Поэтому сложно определить, например, необходимость рассмотрения ОГС с позиции саногенеза, поскольку известна неоднозначность иммунного ответа при HCV-инфекции. Механизмы спонтанного клиренса (СК) HCV также в методологическом плане сведены к «Санитарным правилам...», которые на сегодня уже требуют пересмотра и было бы желательным выделением отдельного раздела достоверных доказательств СК (вне генетических исследований). Внепеченочные заболевания, ассоциированные с HCV, не позволяют проявить адекватный иммунный ответ на персистенцию вируса (особенно гуморальный), что отражается на проблемах некорректности СК.

При изложении генетических исследований, считаю излишним перечислять на 4-х страницах праймеры и технические приспособления к ПЦР, поскольку автором не ставилась задача по оптимизации лабораторных методов.

В главе 3 представлены сравнительные клинико-лабораторные характеристики ХГС, ГЦК, ассоциированные с HCV и СК вируса у представителей различных этнических

групп Северо-Восточной Азии. Принципиальных различий в показателях у представителей этнических групп по ХГС, ГЦК нет, за исключением СК у монголов с шансами выше сравниваемых групп в 2 раза, без существенного обоснования автором, что вероятно связано «с реакциями врожденного иммунитета... и генетической детерминированностью».

Глава 4, посвященная генетическим предикторам течения и исхода ХГС в этнических группах населения Северо-Восточной Азии является логичным продолжением главы 3, что было бы логично рассматривать в одном формате.

В исследование были включены SNP генов, имеющих непосредственное отношение к реакциям организма на внедрение HCV, в том числе на пролиферацию и дифференцировку гепатоцитов; результаты представлены по частоте СК и риску развития ГЦК в исходе ХГС. Определены SNP генов интерферона (IFN) и Toll-подобного рецептора (TLR) в качестве маркеров предрасположенности к СК. Если альтернативные алелли, сопряженные с ХГС в этнических группах универсальны также, как и предикторы СК, то можно предположить их значимость для всех проживающих на территории Северной Азии. В тоже время выявлен прогностический маркер для европеоидов (TLR7), картированный на X-хромосоме с HCV-ассоциацией у женщин. В качестве рекомендаций для автора – в таблицах главы следовало указать статистический показатель « $p=?$ » по исследуемым группам для подтверждения уровня достоверности (P).

Глава 5 также является логическим продолжением одной идеи – разработки генетического обоснования рисков прогрессирования фиброза печени у пациентов после успешной ПВТ ППЦД. К сожалению, не представлены проведенные самим автором сравнительные результаты после завершённой α -ИФН-терапии с получением УВО. В этой главе также напрашивается дизайн ПВТ в группах и мониторинг показателей в процессе диспансерного наблюдения.

Автором установлено, что риск прогрессирования фиброза печени после успешной элиминации HCV выше у пациентов с метаболическим синдромом, а из лабораторных предикторов значимым остается активность АЛТ и предлагаемый уровень остеопонтина (OPN), генетический маркер в виде AA-генотипа INF4a.

Последующие главы 6 и 7 посвящены изучению роли сывороточной микро-РНК-122 (mRNA-122) при ХГС и ассоциированной с HCV ГЦК, разработки и апробации онкомаркеров риска формирования ГЦК в исходе ХГС.

Хорошо известная органоспецифичность miR-122 (>70,0%) значительно расширила представление о молекулярных механизмах патогенеза вирусного гепатита С (ВГС). Автором установлено, что miR-122 отражает степень цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения ХГС: прогрессирования процесса ФП-ЦП-ГЦК; причем развитие ГЦК сопровождается более выраженным угнетением miR-122, чем при ЦП (в 5-10 раз при динамическом наблюдении за конкретным пациентом).

Поиск эффективных сывороточных онкомаркеров и их апробацию для ранней диагностики формирования ГЦК/HCV привели автора диссертации к заключению о повышении достоверности результатов при комбинированном применении биоонкомаркеров; в частности 3-х: альфа-фетопротеина (AFP) + остеопонтина (OPN) + глипикана-3 (GPC-3) с чувствительностью метода и ее диагностической точностью 90,0% ($p=0,0099$).

Достоинством этого раздела являются приложенные клинические примеры, которые логично дополняют исследовательский материал.

Замечанием в рассматриваемых главах остается технически пропущенные в таблицах и рисунках показатели «n=?» для уточнения уровня достоверности (P).

Раздел «Обсуждение результатов» оформлен в традиционном стиле с использованием современных литературных данных и подведением итогов, полученных автором результатов.

Список использованной литературы составлен по ГОСТу, достаточный для обсуждения темы (44 отечественных и 319 зарубежных источников).

Диссертация изложена на 245 страницах компьютерного набора, содержит 46 таблиц, 10 рисунков, 8 клинических примеров, которые логично дополняют основной материал.

По «Введению» принципиальных замечаний нет. «Выводы и «Практические рекомендации» соответствуют поставленной цели и выполненным задачам.

В целом диссертационную работу Малова С.И. следует оценить положительно, поскольку она представляет новые данные по изучению молекулярно-генетических механизмов в патогенезе вирусного гепатита «С» с разработкой критериев ранней диагностики исходов при естественном течении инфекционного процесса и после успешной ПВТ в ЦП и ГЦК, учитывая расовые, этнические гендерные особенности населения Северо-Восточной Азии.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеуказанные замечания по диссертационной работе в процессе рецензирования носят исключительно дискуссионный и рекомендательный характер для будущей научной деятельности и не принижают достоинства представленных результатов.

В рамках дискуссии хотелось бы уточнить и получить ответы на следующие вопросы:

1. Какие универсальные генетические варианты и на каких сроках естественного течения или после успешной ПВТ могли быть использованы для ранней диагностики рисков формирования ГЦК, ассоциированной HCV, независимо от этнической принадлежности?
2. Какое значение представляла в Ваших наблюдениях группа ОГС по возможному исходу в ХГС/ГЦК на основании молекулярно-генетических исследований, если им не проводилась ПВТ?
3. Учитывая патогенез иммунного ответа при HCV-инфекции, насколько корректно и надежно основывается на результатах определение антител к неструктурированным белкам вируса при очень низкой его нагрузке и наличии длительной внепеченочной персистенции для решения вопроса о СК по рекомендациям «Санитарных правил...»?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диссертационная работа С.И. Малова на тему: «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний», выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Ющука Н.Д., является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную проблему фундаментально-прикладного направления в клинической медицине – генетическое обоснование рисков формирования рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы), ассоциированного с HCV (вирусом гепатита С) на примере этнических групп населения

Северо-Восточной Азии, что имеет безусловное значение для практического здравоохранения и важное народно-хозяйственное значение – для сохранения здоровья работоспособного населения в регионах РФ.

По актуальности темы, методическому уровню и объему выполненного исследования диссертационная работа С.И. Малова соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

кафедры инфекционных болезней

Казанской государственной медицинской академии –

филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

420012, Россия, Республика Татарстан,

г. Казань, улица Бутлерова, д. 36

Тел.: 89172548997.

E-mail: fazylov47@inbox.ru

Фазылов Вильдан Хайруллаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней Фазылова Вильдана Хайруллаевич заверяю

Подпись *Фаз*
Вильдан Хайруллаевич
Филиал ОК КГМА
Казань Н.С. *С*