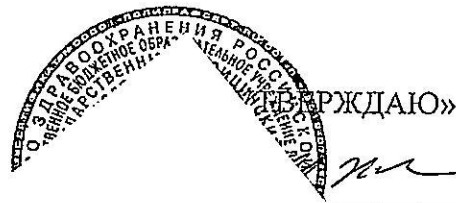


Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования  
«ИРКУТСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России)  
664003, г.Иркутск, ул.Красного Восстания, 1  
телефон 24-38-25, факс 24-38-25, 24-35-97  
e-mail: [administrator@ismu.baikal.ru](mailto:administrator@ismu.baikal.ru)  
[www.ismu.irkutsk.ru](http://www.ismu.irkutsk.ru)



«ИРЖДАЮ»  
\_\_\_\_\_ /  
учной работе  
ава России,  
минский  
июня 2022 г.

08.06.2022 г. № 1203/18

на № \_\_\_\_\_

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Иркутский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Председатель:** А.Д. Ботвинкин д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии.

**Секретарь:** М.В. Лемешевская, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней.

**Присутствовали:** К.А. Аитов, д.м.н., проф.; И.В. Малов, д.м.н., проф.; И.Ж. Семинский, д.м.н., проф.; Е.В. Симонова Е.В. д.м.н., проф.; Е.Д. Савилов, д.м.н., проф.; О.Б. Огарков, д.м.н.; Ш.И. Юсупов, к.м.н.; Н.Ю. Куприянова, к.м.н., доц.; Ю.П. Джиоев к.б.н., ст. научн. сотр.; С.Н. Шугаева, д.м.н., доц.; Л.С. Орлова, к.м.н., доц.; Т.М. Бурданова, к.м.н., доц.; Т.А. Баянова, к.м.н., доц.; О.Г. Карноухова, к.м.н., доц.

Всего присутствовало на заседании 16 человек, в том числе с правом голоса 12 человек.

### Повестка дня:

Предварительное рассмотрение докторской диссертации доцента кафедры инфекционных болезней Малова Сергея Игоревича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета № 2 от 29.10.2020 г., изменена на заседании ученого совета № 5 от 19.05.2022 г.

### Рецензенты:

1. Аитов Курбан Аитович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;

2. Семинский Игорь Жанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;
3. Шелехов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Слушали:** доклад Малова С.И. по результатам проведенного исследования. Продолжительность доклада – 20 минут.

После доклада соискателю были заданы следующие вопросы:

Симонова Е.В.: При исследовании динамики за изменением фиброза печени в процессе многолетнего диспансерного наблюдения за больными гепатитом С были ли сопоставимы показатели на старте наблюдения и если да, то каким образом это было подтверждено?

Ответ: Да, показатели степени фиброза значимо не отличались в сравниваемых группах больных в начале наблюдения. Это было подтверждено с использованием эластографии печени, а также неинвазивными тестами APRI и FIB-4.

Симонова Е.В.: Чем Вы руководствовались при выборе тех или иных однонуклеотидных полиморфизмов в своей работе?

Ответ: При выборе однонуклеотидных полиморфизмов предпочтение отдавалось полиморфизмам генов, кодирующих синтез рецепторов или адаптерных молекул, которые участвуют в реакциях врожденного иммунитета и цитокинового воспаления в ответ на внедрение вируса гепатита С, а также генов, локализованных на X-хромосоме и вовлеченных в TLR7 сигналинг. В целом в исследование были включены анализы 24 однонуклеотидных полиморфизмов, локализованных в экзонах или интронах 19 генов.

Огарков О.Б.: Отличалась ли структура генотипов однонуклеотидных полиморфизмов в группе больных циррозом печени инфекционной и неинфекционной этиологии?

Ответ: Группа больных циррозом печени неинфекционной этиологии была взята для контроля с целью оценки экспрессии miR-122 и сравнения данного показателя с группой больных с гепатитом С. Исследование однонуклеотидных полиморфизмов в группе больных циррозом печени неинфекционной этиологии не проводилось.

Джиоев Ю.П.: Каким образом Вы определяли принадлежность индивидуума к той или иной этнической группе?

Ответ: Исследования проводились в регионах с низким уровнем метисации населения. Для определения этнической группы индивидуума использовали метод анкетирования с изучением родословной в последних трех поколениях.

Джиоев Ю.П.: Как часто наблюдались смешанные браки среди якутов и монголов?

Ответ: Среди пациентов, включенных в исследование, случаев смешанных браков между якутами и монголами не наблюдалось. Возможно это обусловлено территориальной удаленностью Монголии и Якутии.

Джиоев Ю.П.: Проводилась ли корреляция между экспрессией микроРНК и генотипом вируса гепатита С?

Ответ: Нет. Это не входило в задачи данной работы.

Юсупов Ш.И.: У Вас в докладе несколько раз прозвучало этническое определение якутов как тюркоидов. В классическом определении рас такой расы нет. Что Вы вкладываете в понятие «тюркоиды»?

Ответ: По определению известного этнографа Василия Васильевича Ушницкого якуты, по языковому признаку, относятся к тюркской группе, а по этническому происхождению - к центрально-азиатскому антропологическому типу североазиатской расы, что и было положено в основу определения этнической группы.

Ботвинкин А.Д.: В Вашей работе проводились генетические исследования у людей и экспериментальные исследования на животных. Были ли получены согласия от обследуемых людей и разрешение этического комитета по этому поводу?

Ответ: Да, информированные согласия были получены от каждого обследуемого. Кроме этого, перед началом исследования было получено одобрение локального этического комитета ИГМУ. Эксперимент на животных был одобрен комитетом по этике GIN № 004 Университета Гренобль-Альпы (Франция), где проводились исследования.

Ботвинкин А.Д.: Какова научная новизна полученных результатов? Какие данные получены впервые?

Ответ: Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита С и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциномы, установлена частота спонтанного клиренса вируса в исследуемых популяциях, определены связанные с ним генетические маркеры. Впервые проведено комплексное исследование геномных и протеомных биомаркеров при гепатите С, циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме, ассоциированной с HCV, в этнических группах людей, проживающих на территории Северо-Восточной Азии. Научно обоснована возможность использования miR-122 в качестве лабораторного показателя тяжести течения гепатита, а также для оценки темпов прогрессирования фиброза печени и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с ХГС. По данным эксперимента и клинических наблюдений установлена комбинация сывороточных онкомаркеров, включающая альфа-фетопротетин, остеопонтин и глипикан-3, показавшая высокую эффективность для прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с HCV, на ранней стадии болезни.

Бурданова Т.М.: По Вашим данным используя определение полиморфизма генов интерферона и Толл-подобных рецепторов можно предсказать спонтанный клиренс вируса у больных острым гепатитом С. Какое практическое значение имеют маркеры спонтанного клиренса?

Ответ: Дело в том, что у больных острым гепатитом С с высокой генетически обусловленной вероятностью спонтанного клиренса вируса можно не проводить противовирусную терапию. И наоборот, при выявлении неблагоприятных прогностических маркерах рекомендовано противовирусное лечение уже в остром периоде. В этом плане пока нет единого подхода и ведение острого периода отличается в клинических рекомендациях ассоциаций гепатологов разных стран.

Лемешевская М.В.: В вашей работе исследование проводилось на территории на Иркутской области, Республике Саха (Якутия) и Монголии. Почему не исследовали особенности биомаркеров в близлежащей Республике Бурятия?

Ответ: В начале нашей работы мы начинали такие исследования в Республике Бурятия. Но в последующем пришлось отказаться от этого региона в связи со сложность набора больных бурятской национальности. По данным анкетирования уровень метисации населения бурят и русских за период трехвекового совместного проживания превышал 60%, что не позволило сформировать однородную этническую группу.

Бурданова Т.М.: вами разработана программа, которую можно использовать на устройствах на базе «Android». Возможно ли применение данной программы на отечественных платформах?

Ответ: в настоящее время скачать программу можно только в «Play Market». Но есть Российский сервис «RuMarket» на который также можно без труда её разместить.

Все присутствующие, задавшие вопросы, были удовлетворены ответами соискателя.

Выступления рецензентов:

1. Д.м.н., профессор Аитов Курбан Аитович.

Рецензентом представлен подробный анализ содержания рукописи и заданы следующие вопросы:

- Как определяли факт спонтанного клиренса вируса гепатита С у обследуемых лиц? Какие лабораторные методы при этом использовали? Какая чувствительность ПЦР тестов использована в работе?

Ответ: В работе использовали критерии клинико-лабораторного подтверждения спонтанного клиренса, регламентированные санитарно-эпидемиологическими правилами 2013 года «Профилактика вирусного гепатита С». Использовали стандартные ПЦР наборы «Амплисенс» с чувствительностью метода 50 МЕ/мл. Пациенты находились на диспансерном наблюдении не менее 2 лет и при повторных отрицательных результатах определения РНК HCV у них констатировали спонтанное выздоровление в случае отсутствия в анамнезе противовирусного лечения.

- В диссертации отдельно проанализированы внешние и генетические факторы риска развития фиброза печени у больных гепатитом С, но не исследовано их сочетание, кумулятивное воздействие, что могло бы позволить выявить группу больных с наиболее высокими шансами негативного исхода гепатита С. Почему такой анализ не проводился?

Ответ: Ввиду ограниченного количества пациентов с сочетанием нескольких факторов риска прогрессирования фиброза не удалось сформировать репрезентативную группу, достаточную для статистического анализа.

Заключение рецензента: Анализ диссертационной работы Малова Сергея Игоревича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, выполненная под руководством научного консультанта профессора, академика РАН Николая Дмитриевича Ющука позволяет сделать вывод о том, что диссертация является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, выводам диссертация соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.03.2013 и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

2. Д.м.н., профессор Семинский Игорь Жанович. Рецензент представил заключение на диссертационную работу соискателя, сформулировал предложения по структуре диссертации и задал следующие вопросы:

- в разделе 2.3 «Материалы и методы» указано, что «У части больных диагноз гепатоцеллюлярной карциномы был верифицирован морфологически путем гистологического исследования биоптата печени». Почему не всем больным была выполнена биопсия печени для гистологического подтверждения диагноза и каким образом подтверждался диагноз больным, которым не проводилась биопсия?

Ответ: По существующим рекомендациям, если опухоль размером более 2 см и имеет типичные для гепатоцеллюлярной карциномы признаки, а именно накопление контраста в артериальную фазу при выполнении МСКТ/МРТ и вымывания в венозную, то в проведении биопсии нет необходимости.

- в эксперименте на животных для оценки диагностической эффективности были отработаны два маркера – альфа-фетопротеин и остеопонтин. Вместе с тем, в главе 7, раздел 7.1 «Поиск эффективных сывороточных онкомаркеров для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С» по совокупным показателям три маркера представлены как перспективные: альфа-фетопротеин, остеопонтин и глипикан-3. Почему глипикан-3 не анализировался в эксперименте наряду с двумя другими белками?

Ответ: В настоящее время не разработано тест-системы для опровержения уровня глипикана-3 у крыс, в связи с его низким содержанием в циркулирующей крови, измеряемой в нескольких пикограммах на миллилитр. В связи с этим от определения глипикана-3 у экспериментальных животных пришлось отказаться.

Заключение рецензента: Диссертация Малова Сергея Игоревича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, выполненная под руководством научного консультанта профессора, академика РАН Ющука Николая Дмитриевича является законченной научно-квалификационной работой, которая по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, выводам соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.03.2013 с изменениями от 01.10.2018 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

3. Д.м.н. Шелехов Алексей Владимирович.

Рецензент зачитал рецензию. В заключении отмечено, что в работу внесены исправления, предложенные рецензентом ранее, замечаний принципиального характера нет, оценка положительная.

#### **Заключение:**

В период выполнения диссертации соискатель Малов С.И. работал на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России в должности доцента.

В 2011 г. Малов С.И. окончил ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Лечебное дело»,

квалификация - врач. В 2011-2013 гг. обучался в ординатуре на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. В период с 2013 по 2016 гг. окончил очную аспирантуру по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни в ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. А в 2017 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Научный консультант – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ющук Николай Дмитриевич, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» им. А. И. Евдокимова Минздрава России.

Тема диссертации «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» утверждена Ученым советом ИГМУ 29 октября 2020 г., протокол № 2.

По результатам предварительного рассмотрения диссертации «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» принято следующее заключение.

**Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.** Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы, организован сбор биологического материала в исследуемых регионах России и Монголии, осуществлено планирование и проведение исследований, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн, обеспечено ведение клинико-лабораторных информационных карт. Малов С.И. лично проводил клинический осмотр пациентов, осуществлял эластографию печени, анализировал клинические данные, обобщил и статистически обработал полученные результаты, сформулировал выводы, подготовил публикации и практические рекомендации. Доля личного участия в получении и накоплении информации составляет – 80%, в обобщении, анализе и интерпретации результатов – 90%.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным подбором групп сравнения, репрезентативностью выборок, применением адекватных задачам методов статистического анализа. Положения, выносимые на защиту и выводы, сделанные на основании полученных результатов обоснованы, соответствуют поставленным задачам. Обоснованность выводов обеспечена за счет использования четких критериев включения-исключения, продуманного дизайна исследования, современными иммуногенетическими методами определения однонуклеотидных полиморфизмов, онкомаркеров, микроРНК. Эксперимент по ГЦК выполненный на крысах линии Фишер, подтверждает материалы клинических наблюдений и не дает оснований для сомнения в получении доказательных результатов и объективности выводов. Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с обучающимися на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», кафедре туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» им.

М. К. Аммосова, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» им. А. И. Евдокимова.

**Наиболее существенные результаты, полученные лично автором, и их научная новизна.**

Впервые изучено клинико-патогенетическое и прогностическое значение геномных и протеомных биомаркеров при гепатите С, циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме, ассоциированной с HCV, в этнических группах людей, проживающих на территории Северо-Восточной Азии. Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита С и гепатоцеллюлярного рака, установлена частота спонтанного клиренса вируса в исследуемых популяциях, определены ассоциированные с ним генетические маркеры. Установлены неизвестные ранее внешние факторы риска и маркеры генетической предрасположенности к прогрессированию фиброза печени и развитию первичного рака печени в исследуемых этнических группах. Определены универсальные генетические маркеры и предикторы, имеющие гендерную и расовую специфичность. Научно обоснована возможность использования miR-122 в качестве лабораторного показателя тяжести течения гепатита, а также для оценки темпов прогрессирования фиброза и предиктора развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита С. Впервые сформулирована гипотеза о взаимосвязи между уровнем экспрессии miR-122, вариационными сайтами гена транспортного белка экспортина XPO5 и риском развития гепатоцеллюлярного рака у больных хроническим гепатитом С после успешной элиминации вируса. По данным эксперимента на животных и клинических наблюдений у людей определена ранее не изученная комбинация сывороточных онкомаркеров, включающая альфа-фетопротеин, остеокальцин и глипикан-3, показавшая высокую эффективность для оценки риска развития рака печени на ранней стадии болезни.

**Практическая значимость диссертации и использование полученных результатов.** Предложены рекомендации по практическому применению молекулярно-генетических маркеров на основе анализа варибельных сайтов генов иммунного ответа в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоидов. По материалам диссертации оформлены рекомендации по прогнозированию риска развития и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных вирусными гепатитами, которые прошли рецензирование Министерства науки и высшего образования и рекомендованы Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия. На основании отбора кандидатных маркеров разработано и издано методическое пособие «Методика персонализированного прогноза развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных вирусными гепатитами путем определения сывороточных онкомаркеров». Разработана и осуществлена государственная регистрация программы для ЭВМ №2021611780 «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы». Методика персонализированного прогноза развития ГЦК и калькулятор оценки риска развития печеночно-клеточного рака на основе IBM-PC – совместимых ПК и Android представлены на VII Ежегодной национальной выставке «ВУЗПРОМЭКСПО-2020» (Москва). Результаты исследования внедрены в практическую работу Иркутской областной инфекционной клинической больницы, Областного

онкологического диспансера (г. Иркутск), Якутской городской клинической больницы, Республиканской клинической инфекционной больницы (Республика Бурятия).

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она представляется к защите.** По типу построения и дизайну научного исследования настоящая диссертационная работа относится к категории нерандомизированного открытого исследования с использованием эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Раздел работы, касающийся установления роли SNP генов выполнен как ретроспективное исследование по типу «случай – контроль» с определением вероятности развития события (отношение шансов). Исследование выполнено в два этапа. Первый этап включал сбор биоматериала, анализ медицинской документации и проведение лабораторных исследований SNP, miR-122, белковых онкомаркеров, построения моделей наследования. Кроме этого с целью детализации предварительных клинических данных выполнен эксперимент на лабораторных животных по идентификации эффективных онкомаркеров ГЦК на ранних этапах развития опухоли. На втором этапе была осуществлена всесторонняя статистическая обработка результатов с использованием статистического пакета обработки результатов генетического анализа, экспрессии miR-122, ROC-анализа. Предметом исследования явилось изучение геномных и протеомных биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним фиброзе, циррозе печени и ГЦК. Таким образом, представленная Малова С.И. диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.22. – «Инфекционные болезни», пунктам 2 и 3.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** По результатам исследования опубликовано 33 работы, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, из них – 17 в журналах, индексируемых в международных реферативных базах Scopus, 6 - индексируется в Web of Science. Получено 3 патента на изобретение, одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Материалы публично доложены на 18 научных конференциях различного уровня, в том числе 2 за рубежом. Раздел диссертации, связанный с изучением генетических маркеров, выполнен при поддержке грантов Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 16-54-44047 «Сравнительное исследование генетического полиморфизма больных вирусным гепатитом С в этнически близких популяциях Монголии и Бурятии с целью объяснения феномена преобладания 1b генотипа на территории Монголии» и № 18-415-140001 «Персонализированный прогноз клинического течения и исхода вирусного гепатита С в первичный рак печени в популяции якутов-мужчин в зависимости от полиморфизма генов, расположенных на X хромосоме и вовлеченных в TLR7 – опосредованный путь передачи сигнала».

#### **Вывод:**

Диссертационная работа Малова Сергея Игоревича на тему ««Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни. полностью соответствует критериям Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям и рекомендуется к публичной защите в диссертационном совете 64.1.010.01 ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии".



Присутствовало 12 человек с правом голоса.

Результаты голосования: «за» - 12 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

Председатель заседания:

Ботвинкин А.Д.

д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой эпидемиологии

ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Секретарь:

Лемешевская М.В.

к.м.н., доцент кафедры

инфекционных болезней

ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России



*[Handwritten signature]*  
Удостоверяю  
*[Handwritten signature]*  
20 г.