

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.010.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____
Решение диссертационного совета от 02 июня 2023 года №7

О присуждении Малову Сергею Игоревичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук

Диссертация «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях» по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни принята к защите 17.02.2023, протокол №2, диссертационным советом 64.1.010.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А), утвержденном на основании Приказа ВАК Министерства образования и науки РФ № 2059-2007 от 05.10.2009 г.

Соискатель Малов Сергей Игоревич 1988 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С на сопредельных территориях России и Монголии» защитил в 2017 году по специальностям «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни» в диссертационном совете, созданном на базе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Работает в должности доцента кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней.

Научный консультант – Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинский наук, профессор, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Жданов Константин Валерьевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор – начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ;

Никитин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Сторожакова Г.И. лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ;

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

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Эсауленко Еленой Владимировной, заведующей кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и утвержденном в положенной форме проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Насыровым Русланом Абдуллаевичем, указала, 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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработана и сформулирована новая научная концепция персонализированного прогноза течения ХГС, которую можно квалифицировать как решение научной проблемы – ведению больных гепатитом С, основанного на использовании геномных и протеомных биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение и исход заболевания (цирроз печени и/или ГЦК), в том числе после успешной ПВТ, что имеет социально-экономическое и хозяйственное значение, а также является важным для инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, уровню и объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа Малова С.И. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, в том числе п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.13 года №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор С.И. Малов заслуживает присуждения искомой степени.

Соискателем по теме 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, в том числе один международный евразийский патент, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Наиболее значимые работы:

1. Малов, С. И. Оценка некоторых предикторов прогрессирования фиброза печени у больных гепатитом С после успешной элиминации вируса / С. И. Малов, Л. С. Орлова, Л. А. Степаненко, О. Б. Огарков, И. В. Малов, Н. Д. Ющук // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 64–73.
2. Малов, С. И. Поиск эффективных сывороточных онкомаркеров для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С / С. И. Малов, И. В. Малов, А. Г. Кувшинов, Р. N. Marche, T. Decaens, Z. Masek-Jilkova, Н. Д. Ющук // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 27–34.
3. Малов, С. И. Генетические маркеры риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, в этнической группе якутов-мужчин / С. И. Малов, С. С. Слепцова, Л. А. Степаненко, О. Б. Огарков, С. И. Семенов, В. К. Семенова, Е. Д. Савилов, И. В. Малов, Н. Д. Ющук // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 14–19.
4. Малов, С. И. Применение комбинации альфа-фетопротейна и остеопонтинина для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С / С. И. Малов, И. В. Малов, В. В. Дворниченко, Р. И. Расулов, А. Г. Кувшинов, П. Н. Марш, Т. Декан, З. Мацек-Жилкова, Н. Д. Ющук // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 10. – С. 607–612.

5. Малов, С. И. Генетическая детерминация спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей различных этнических групп / С. И. Малов, О. Баатархуу, И. В. Малов, Л. А. Степаненко, О. Б. Огарков, С. Ариунаа, Б. Даваахуу, Ж. Оюнбилэг, Л. В. Жербанова, Т. А. Сымбелова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 8–15.

На диссертацию и автореферат поступили 6 отзывов:

От президента Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Ю.В. Лобзина; заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Д.А. Валишина; заведующего кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора И.Г. Ситникова; заведующего кафедрой и клиникой инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук Д.Ю. Константинова; заведующего кафедрой инфекционных болезней им. акад. Г.П. Руднева Дагестанского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Д.Р. Ахмедова; профессора кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора А.Ф. Попова.

Все отзывы положительные, без критических замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, раскрывающая неизвестные ранее данные о значении гепомных и протеомных биомаркеров при гепатите С и

ассоциированных с ним заболеваниями, 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 остеооптина, как дополнительного критерия оценки фибротических изменений в печени;

введены новые понятия 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 работу Иркутской областной инфекционной клинической больницы, Иркутского областного онкологического диспансера, Якутской городской клинической больницы, республиканской клинической инфекционной больницы (Республика Бурятия) 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-фетопротеина, остеопонтинина 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 преимуществ 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 оценке результатов лабораторных исследований по персонализированному ведению больных гепатитом С;

использованы современные методики сбора и анализа информации, сравнение собственных данных и данных, полученных ранее другими исследователями по теме вирусного гепатита С, 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 клинико-лабораторных информационных карт, клинический осмотр пациентов, выполнение эластографии печени, анализ клинико-лабораторных данных, статистическая обработка полученных результатов, обобщение и формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикациям.

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.

Материалы диссертации и автореферат, размещенные на сайте ВАК РФ, соответствует представленным к защите.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Малов С.И. ответил на заданные ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 02 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Малову Сергею Игоревичу ученую степень доктора медицинских наук – за решение научной проблемы по разработке научно обоснованного комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию ведения больных гепатитом С и оценки рисков, ассоциированных с ним заболеваний (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) в условиях применения препаратов прямого противовирусного действия, которая имеет важное хозяйственное значение и внесит значительный вклад в развитие страны.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.22.

Инфекционные болезни и 10 докторов наук по специальности 3.2.2. эпидемиология, участвующих в заседании, из 27 членов диссертационного совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИНЯТО ЕДИНОГЛАСНО ОТКРЫТЫМ
ГОЛОСОВАНИЕМ

Заместитель председателя
диссертационного совета

Горелов А.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Николаева С.В.

02.06.2023 года