

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Колотвина Андрея Васильевича «Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – “молекулярная биология”.

Данная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной медицины – изучению взаимодействия патогена и хозяина, оценки их роли в патогенезе и прогнозе эффективности терапии при хроническом гепатите С (ХГС). В нашей стране эпидемиологическая ситуация с гепатитом С пока неблагоприятная, высока доля лиц с ХГС. Без эффективной терапии ХГС неизбежно прогрессирует и у взрослых пациентов через несколько десятков лет может завершиться циррозом печени или, существенно реже, первичной гепатоцеллюлярной карциномой. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы очевидна.

Соискателем поставлена цель, очень важная для гепатологии, – изучить влияние генетического полиморфизма патогена и хозяина на эффективность противовирусной терапии и на скорость развития фиброза печени при хроническом гепатите С у пациентов определенной этнической группы. Задачи, поставленные в диссертации, соответствуют цели. Они направлены на изучение роли генетических факторов вируса гепатита С (ВГС), роли однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов пациентов, на анализ их сочетанного влияния и на выведение предсказательной модели развития фиброза и ответа на стандартную двойную терапию. Объем работы, как видно из задач, достаточно большой.

Для решения поставленных задач соискатель анализирует кровь от 191 пациента. Формирует группы пациентов в зависимости от ответа на противовирусную терапию (с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) и без ответа (НО), с различной скоростью развития фиброза печени (медленная, умеренная и быстрая скорость фиброза). Для выполнения поставленных задач соискатель использует современные методы молекулярной биологии: выделение ДНК пациента и РНК вируса, полимеразную цепную реакцию в реальном времени, анализ длины продуктов рестрикции, одноцепочечный конформационный полиморфизм и современные методы одно- и многофакторного статистического анализа. Методы исследования, использованные автором, соответствуют поставленным задачам.

В разделе «Результаты исследования и их обсуждение» соискатель наглядно излагает полученные факты: роль генетического полиморфизма вируса, отмечает важную роль генотипа вируса, рост выявления субтипа 3а. Хотя увеличение доли субтипа 3а отмечалось ранее, в этом исследовании она показано на большом материале. Основная часть пациентов инфицирована вирусом двух субтипов: 1b и 3а. Соискателем подтверждено, что больные с 1-ым генотипом вируса достоверно чаще не достигают УВО. При исследовании роли ОНП генов пациентов в достижении УВО установлены наиболее значимые гены (*IL-1B* и *IL-28B*) и их полиморфные локусы. Полученные соискателем результаты по ОНП гена *IL-28B* совпадают с данными из международной печати.

Соискатель, анализируя влияния генетических факторов ВГС и пациентов на развитие фиброза печени, показал достоверно значимую ассоциацию между вирусом субтипа 3а и медленной скоростью развития фиброза печени. Среди генетических факторов пациентов значимыми оказались ОНП генов *IL-1B*, *TNF-A*, *TGF-B1*, *p22phox*. Надо отметить, что некоторые закономерности подтверждены в работах других авторов. Имеющиеся различия соискатель

связывает с этническими особенностями анализируемых другими учеными групп больных.

Соискателем впервые выполнено многофакторное исследование влияния факторов вируса и пациента на эффективность противовирусной терапии и скорости развития фиброза печени у представителей доминирующего в Московском регионе этноса (восточные славяне). Впервые была выявлена ассоциация ОНП генов цитокинов: *IL-28B* (локус rs12979860 C>T, rs8099917 T>G), *TNF- α* (-238 G>A) и *IL-1B* (-511 C>T) с эффективностью терапии и скоростью развития фиброза печени. Также на данной выборке пациентов показана высокая частота встречаемости гаплотипа C (rs12979860) - T (rs8099917) гена *IL-28B*. Соискателем впервые были установлены прогностически значимые закономерности сочетания субтипа вируса и аллельных вариантов генов пациентов с эффективностью терапии и скоростью развития фиброза.

Полученные автором результаты подтверждают важную роль генетических факторов пациента и вируса в достижении УВО при стандартной двойной терапии и в развитии фиброза печени и показывают необходимость проведения генетического исследования больного в качестве дополнительного диагностического метода при персональном прогнозе заболевания и эффективности лечения пациента.

Выводы и основные положения диссертационной работы Колотвина А.В. обоснованы, логически вытекают из представленных фактических данных. Достоверность полученных данных подтверждена корректной статистической обработкой материалов. Основное содержание диссертационной работы отражено в публикациях, материалы исследования неоднократно докладывались на российских и международных научных конференциях. Диссертация

выполнена на высоком экспериментальном уровне и содержит новые данные, имеющие как теоретическое значение, так и прикладную ценность.

Таким образом, диссертационная работа Колотвина Андрея Васильевича «Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С» является законченной научно - квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук Л.И.Николаевой и кандидата медицинских наук, доцента Л.М. Самоходской, и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, указанным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Ковалев О.Б.,

Доктор медицинских наук,

профессор кафедры инфекционных болезней

у детей №1 педиатрического факультета

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

123317, Москва, Шмитовский проезд, 29

Телефон: +7 (499) 256-60-26

E-Mail: kovalev_ob@rsmu.ru



Подпись

Зав. каф. инфекционных болезней

у детей №1 педиатрического факультета

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

проф., акад. РАН В.Ф. Учайкин

Подпись



Макаев А.Г.