

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».

Диссертационное исследование Колотвина А.В. на тему «Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С» посвящено актуальной проблеме современной медицины – хроническому гепатиту С (ХГС), в связи с его распространенностью в разных возрастных группах, отсутствием вакцинопрофилактики и высоким риском развития хронической инфекции.

Целью диссертационного исследования автор избрал изучение влияния генетического полиморфизма патогена и хозяина, на эффективность противовирусной терапии и на скорость развития фиброза печени при хроническом гепатите С у пациентов восточнославянского происхождения. В работе проведена оценка ряда полиморфных вариантов генов пациента, а также некоторых факторов вируса гепатита С (ВГС), влияющих на эффективность противовирусной терапии и скорость развития фиброза печени (ФП). Были отобраны наиболее значимые из них, и на основании полученных результатов предложена математическая модель с условной шкалой баллов, позволяющая прогнозировать исход терапии и скорость развития ФП.

В результате проведенного исследования было показано, что наиболее весомую роль в неблагоприятном исходе противовирусной терапии играют следующие факторы патогена и хозяина: инфицирование ВГС первого генотипа, отсутствие у пациента аллельных вариантов СС и ТТ по локусам rs12978860 и rs8099917 гена *IL-28B* и наличие генотипа ТТ в локусе (-511) гена *IL-1B*.

Анализ влияния генетических факторов ВГС и хозяина на развитие фиброза печени показал достоверно значимую ассоциацию между вирусом субтипа 3а и медленной скоростью развития ФП, и субтипом 2а – и умеренной скоростью. С высокой, умеренной и медленной скоростью развития ФП взаимосвязаны и определенные ОНП генов *IL1-B*, *TNF-A*, *TGF-B1*, *p22phox*.

Полученные автором результаты подтверждают важную роль генетических факторов пациента и патогена в эффективности противовирусной терапии и скорости формирования фиброза печени и обосновывают необходимость проведения

многофакторного анализа в рамках подготовки многостороннего генетического исследования в качестве дополнительного метода диагностики.

Использованный автором подход к разработке балльной шкалы, учитывающей вклад и направленность действия (протективное или негативное) каждой из включенных в модель минорных аллелей генов пациента, позволяет с высокой долей вероятности выявлять больных с наиболее благоприятным прогнозом исхода противовирусной терапии и скорости формирования ФП в связи с чем полученные в данном исследовании материалы могут использоваться практикующими врачами при выборе стратегии лечения.

Научная новизна исследования бесспорна. Впервые проведена многосторонняя оценка аллельных вариаций генов пациентов включающая в себя цитокины *IL-1B*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-28B*, *TGF-B1*, *TNF-A*; гены вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции *eNOS* и оксидативного стресса *p22phox*; гена наследственно гемохроматоза – *HFE* и генетических факторов ВГС у пациентов восточнославянского происхождения. Дана оценка прогностической значимости отдельных полиморфизмов, а также их сочетаний и предложен алгоритм оценки результатов генетического анализа пациентов с ХГС.

Автореферат диссертации Колотвина Андрея Васильевича написан по традиционной схеме в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК. В автореферате дана общая характеристика работы, раскрыта актуальность темы исследования и состояние научной разработанности, сформулированы цели и задачи исследования, обоснованы научная новизна и практическая значимость, описана структура самой диссертации. Результаты исследования изложены подробно, хорошо проиллюстрированы, их достоверность подтверждена корректной статистической обработкой. Автором сформулированы выводы, каждый из которых обоснован результатами и полностью соответствует поставленным целям и задачам проведенного исследования. Таким образом, автореферат полностью отражает содержание представленной к защите работы и не дает оснований для замечаний принципиального характера.

Таким образом, диссертационная работа по актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Колотвин Андрей Васильевич, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

научный сотрудник лаборатории

структуры и функций генов человека ИБХ РАН, к.б.н.



Дидыч Д.А.