

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”.

Вирусный гепатит С представляет серьезную проблему для здравоохранения нашей страны из-за отсутствия вакцинопрофилактики, сложности с выявлением инфицированных лиц и не всегда эффективной, но дорогостоящей терапией. В большинстве случаев после острой инфекции развивается хронический гепатит С (ХГС), который может протекать в легкой, умеренной или тяжелой форме, приводящей к развитию цирроза печени (ЦП) и гепатоклеточной карциномы. До настоящего времени нет четкого представления о причинах разной скорости формирования фиброза печени (ФП) у больных ХГС, и довольно сложно до начала стандартной двойной терапии установить вероятность ее успешного завершения. Последние научные достижения в области генетики человека показали, что совокупность генетических факторов, как патогена, так и самого больного, определяет степень тяжести болезни и ответ на терапию. В работе А.В.Колотвина была проведена оценка роли влияния генетического полиморфизма вируса гепатита С (ВГС) и отдельных генов инфицированных людей определенной этнической группы на эффективность противовирусной терапии и скорости развития фиброза, что в настоящее время весьма актуально.

Автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цели и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость. Замечаний по этим разделам нет. Задачи исследования соответствуют поставленным целям. Апробация работы и количество публикаций соответствуют требованиям ВАК РФ. Результаты исследований опубликованы в 11 печатных работах, включая три статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

В разделе «Содержание работы» А.В.Колотвин характеризует группы пациентов, критерии формирования групп и современные молекулярно-генетические методы, которыми пользовался. Состав групп пациентов и методов исследования адекватны сделанным выводам.

В исследовании А.В.Колотвина выполнен анализ полиморфизма ВГС и набора генов больных с целью выявления ключевых факторов, определяющих результаты терапии и интенсивность развития фиброза печени. Объем выполненной работы большой,

изложение логичное и наглядно демонстрируется 7 рисунками, большая часть которых двойная, и 7 таблицами.

По результатам исследования диссертантом были определены прогностически значимые сочетания генетических факторов патогена (ВГС): различных генотипов/субтипов, разной репликативной активности и количеством квазивариантов - и, со стороны организма хозяина, однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов цитокинов *IL-1B*, *IL-6*, *IL-10*, *IL28B*, *TGF-B1*, *TNF-A*, гена гемохроматоза *HFE*, генов эндотелиальной дисфункции *eNOS* и *p22phox*. Впервые установлены сочетания полиморфных факторов вируса и ОНП исследованных генов инфицированных людей, которые ассоциированы с большой вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на стандартную двойную терапию пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином. Выявлены сочетания генетических полиморфных факторов вируса и ОНП исследованных генов людей, влияющие на скорость развития фиброза печени и после многофакторного анализа предложена прогностическая модель расчета вероятности достижения УВО при терапии и быстрого развития фиброза печени.

Практическая значимость исследования заключается в том, что создана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность достижения УВО при стандартной двойной терапии, используя результаты диагностики ОНП генов цитокинов *IL-1B* (-511 C>T), *IL-28B* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) и генотип/субтип вируса, которым инфицирован больной, по балльной оценке. В соответствии с предложенной моделью с увеличением количества мутантных аллелей по данным генам уменьшается вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа. Установленная в диссертационной работе закономерность относительно роли аллельных вариаций генов *TNF-A* (-238 G>A) и *HFE* (H63D, C282Y) и генотипа вируса позволит прогнозировать скорость развития фиброза печени у пациентов с ХГС. С увеличением количества мутантных аллелей по данным генам увеличивается вероятность ускоренного фиброгенеза. Данная модель является определенным этапом в развитии современного персонализированного подхода к пациентам.

Диссертационная работа соискателя представляет собой оригинальное экспериментальное исследование высокого уровня, выполненное с использованием современных методов, и имеющее большую научно-практическую ценность. Сделанные соискателем выводы обоснованы и адекватны полученным результатам.

Диссертационная работа Колотвина Андрея Васильевича является научной квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, указанным в п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных постановлением Правительства РФ 24 сентября 2013 г., № 842, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Ведущий научный сотрудник лаборатории
диагностики вирусных инфекций
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Научно-исследовательский
институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАМН
доктор медицинских наук, профессор

С.Н.Кузин

Подпись профессора С.Н.Кузина заверяю:
Ученый секретарь института, к.б.н.



Н.И.Андропова