



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной
деятельности федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Бакулина

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Большата Георгия Константиновича на тему: «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационной работы

В современном мире проблема чрезмерного употребления алкоголя сохраняет высокую медико-социальную значимость. Злоупотребление спиртными напитками ассоциировано не только с развитием широкого спектра соматических заболеваний, но и со значительными экономическими потерями вследствие преждевременной утраты трудоспособности и инвалидизации населения. Печень, являясь основным органом

биотрансформации этанола, выступает главной мишенью его токсических эффектов. Вместе с тем, несмотря на повсеместную распространённость алкогольной эксцессии, лишь у 8–20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, формируется цирроз печени. Данный факт убедительно свидетельствует о наличии дополнительных факторов, определяющих индивидуальную предрасположенность к прогрессированию алкогольной болезни печени, что делает исследование механизмов развития и течения этого заболевания одной из приоритетных задач современной гастроэнтерологии и гепатологии.

Ключевая роль в реализации гепатотоксического эффекта этанола и формировании индивидуальной чувствительности к алкогольному поражению печени отводится генетическим детерминантам — к полиморфизмам генов ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя: алкогольдегидрогеназы (*ADH*), альдегиддегидрогеназы (*ALDH*) и «алкогольного» изофермента цитохрома P450 2E1 (*CYP2E1*). Данные генетические варианты во многом определяют скорость окисления этанола, интенсивность накопления токсичного ацетальдегида и, следовательно, выраженность повреждающего действия на гепатоциты. Однако остаётся недостаточно исследованным, каким образом конкретные аллельные варианты этих генов влияют на темпы фиброгенеза и клиническое течение алкогольной болезни печени. Особого внимания заслуживает тот факт, что региональные особенности распространения олигонуклеотидных полиморфизмов в ряде популяций, в том числе российской, до настоящего времени не определены, что существенно ограничивает возможность экстраполяции зарубежных данных на отечественную клиническую практику и разработку персонализированных подходов к ведению пациентов.

Наряду с генетическими факторами, ключевое значение для оценки тяжести и прогнозирования течения алкогольной болезни печени имеет объективное определение стадии фиброза печени. «Золотой стандарт» — пункционная биопсия — инвазивна, сопряжена с риском осложнений и не всегда выполнима из-за тяжести состояния пациента. Альтернативные методы, в частности транзиентная эластография, могут давать искажённые результаты на фоне активного воспалительного процесса и холестаза. В этой связи приоритетным направлением является поиск и валидация надёжных неинвазивных биомаркёров фиброза, пригодных для динамического мониторинга. Одним из наиболее перспективных является N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP) — прямой маркёр синтеза

коллагена, отражающий активность фиброгенеза в печени. В отличие от непрямых тестов (APRI, FIB-4), N-терминальный пропептид проколлагена III типа непосредственно характеризует процессы внеклеточного матриксообразования и может служить инструментом раннего выявления прогрессирования фиброза.

Особый интерес представляет исследование взаимосвязи генетически детерминированных особенностей метаболизма этанола с уровнем N-терминального пропептида проколлагена III типа и другими клинико-лабораторными параметрами. Однако, несмотря на очевидную значимость, исследования, одновременно охватывающие генетические полиморфизмы алкоголь-метаболизирующих ферментов и прямые биомаркёры фиброза при алкогольной болезни печени, в доступной литературе представлены недостаточно, а их клинико-прогностический потенциал остаётся мало исследованным.

Таким образом, комплексное исследование Большата Г.К., направленное на выявление и оценку полиморфизмов генов ключевых алкоголь-метаболизирующих ферментов в совокупности с определением уровня прямых биомаркёров фиброза, а также анализ взаимосвязи полученных данных с клинико-лабораторными параметрами и особенностями течения алкогольной болезни печени, призвано восполнить существующие пробелы в понимании патогенеза заболевания и создать научную основу для разработки персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике прогрессирования алкогольной болезни печени. Актуальность работы обусловлена не только недостаточной изученностью указанной проблемы, но и острой клинической потребностью в доступных и надёжных инструментах ранней стратификации пациентов по риску прогрессирования фиброза, что определяет её научную новизну и высокую практическую востребованность.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Большата Георгия Константиновича определяется тем, что в ней впервые в региональной популяции пациентов с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени проведено комплексное изучение распространённости

олигонуклеотидных полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2* и *CYP2E1* в совокупности с определением уровня прямого биомаркёра фиброза – N-терминального пропептида проколлагена III типа.

Впервые установлено, что тяжёлое течение алкогольного гепатита ассоциировано с гетерозиготным генотипом *c1/c2* и минорным аллелем *c2* гена *CYP2E1*, при этом наличие аллеля *c2* связано с наиболее высокими значениями N-терминального пропептида проколлагена III типа, что подчёркивает роль микросомального пути метаболизма этанола в прогрессировании заболевания. Определено пороговое значение N-терминального пропептида проколлагена III типа >17 нг/мл как предиктора неблагоприятного исхода алкогольного гепатита.

Впервые доказана генетическая детерминированность развития алкогольного цирроза печени: частота генотипа *ADH1B* *1/*2 при циррозе печени значимо выше, чем при алкогольном гепатите, а распространённость минорного аллеля *2 — выше, чем у здоровых лиц. Показано, что генотип *c1/c2* и аллель *c2* *CYP2E1* преобладают при циррозе печени класса В по сравнению с классом А по Чайлд-Пью, демонстрируя генетическую предрасположенность к прогрессированию печёночной недостаточности.

Впервые у пациентов с циррозом печени доказана связь неблагоприятных генотипов *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* *c1/c2* с повышенными уровнями N-терминального пропептида проколлагена III типа в крови. Максимальные значения N-терминального пропептида проколлагена III типа зарегистрированы при циррозе печени классов В и С по Чайлд-Пью и коррелируют с активностью аспартатаминотрансферазы, отражая тяжесть заболевания, однако не являются прогностическим фактором выживаемости.

Впервые выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем N-терминального пропептида проколлагена III типа и 5-летним риском развития гепатоцеллюлярного рака при алкогольном циррозе печени, что определяет необходимость формирования групп пациентов для риск-ориентированного наблюдения.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Научная значимость работы Большата Г.К. заключается в углублении представлений о генетической детерминированности прогрессирования

фиброгенеза при алкогольной болезни печени. Доказано преобладание аллеля *2 гена *ADH1B* у пациентов с алкогольным циррозом печени по сравнению со здоровыми лицами, а также выявлена ассоциация генотипов *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* c1/c2 с более тяжёлыми классами цирроза печени по Чайлд-Пью. Показана зависимость уровня прямого биомаркёра фиброза α 1(I)NP от активности аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, что позволяет рассматривать данный показатель как дополнительный критерий активности патологического процесса в печени. Комплексное исследование полиморфизмов генов *ADH1B*, *CYP2E1* и содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа у пациентов с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени углубляет знания о факторах, определяющих прогрессирование заболевания и открывает новые направления для фундаментальных исследований в области гепатологии.

Практическая значимость работы определяется разработкой схемы персонифицированного ведения пациентов с алкогольными заболеваниями печени. Установлено, что уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа >17 нг/мл и наличие минорного аллеля c2 гена *CYP2E1* у пациентов с тяжёлым алкогольным гепатитом могут служить дополнительными предикторами неблагоприятного исхода в совокупности с индексом Мэддрэя. Доказано, что наиболее высокие уровни N-терминального пропептида проколлагена III типа при циррозе печени классов В и С по Чайлд-Пью позволяют рекомендовать данный показатель как эффективный неинвазивный биомаркёр фиброза. Выявленная зависимость 5-летнего риска развития гепатоцеллюлярного рака от уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа обосновывает формирование групп для риск-ориентированного мониторинга и раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы, что определяет стратегию диспансерного наблюдения в реальной клинической практике.

Совокупность полученных результатов вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов прогрессирования алкогольной болезни печени, демонстрируя высокую теоретическую значимость и практическую востребованность диссертационной работы для современной гепатологии и внутренней медицины.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе, обеспечивается репрезентативным клиническим материалом, корректным дизайном исследования, использованием современных высокоинформативных методов диагностики и адекватной статистической обработкой данных. Исследование выполнено на достаточном клиническом материале, включающем 97 пациентов с алкогольной болезнью печени и 144 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу, что позволило выявить статистически значимые закономерности и обосновать выдвинутые научные положения. Дизайн исследования характеризуется чёткой структурой: сформулированные цель и задачи полностью согласованы с применёнными клиническими, лабораторными и инструментальными методами, а критерии включения пациентов обеспечили репрезентативность выборки и достоверность сравнительного анализа.

Статистическая обработка результатов проведена с применением современных методов, адекватных характеру распределения признаков, что подтверждает объективность сделанных заключений. Все научные положения логически вытекают из содержания работы, соответствуют цели исследования и отражают решение поставленных задач. Выводы диссертации аргументированы, конкретны, полностью соответствуют полученным результатам и статистически обоснованы. Практические рекомендации чётко сформулированы, аргументированы и доступны для внедрения в клиническую практику.

Основные положения диссертации полно отражены в 8 опубликованных научных работах, в том числе 2 статьи опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, что подтверждает их научную значимость и апробацию в профессиональном сообществе. Представленные в диссертации данные иллюстрированы

таблицами и рисунками, их интерпретация отличается глубиной и аргументированностью.

Таким образом, совокупность представленных научных положений, выводов и практических рекомендаций свидетельствует о завершённом, методологически обоснованном и достоверном исследовании, имеющем существенное значение для современной гастроэнтерологии и внутренней медицины.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация Большата Г.К. построена по классическому плану и выполнена в соответствии с современными нормами оформления. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами, 20 рисунками и 3 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 228 источников (15 отечественных и 213 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Обзор литературы отражает современные взгляды на патогенез алкогольной болезни печени, генетическую детерминированность поражения печени и возможности диагностики фиброгенеза.

В главе «Материал и методы исследования» представлена характеристика клинического материала, критерии диагностики, методы исследования и статистической обработки. Объём выборки (97 пациентов с алкогольной болезнью печени и 144 здоровых лица) достаточен для объективной оценки результатов, использованные методы современны и адекватны поставленным задачам.

В третьей главе исследованы полиморфизмы генов *ADH1B*, *ALDH2* и *CYP2E1* у пациентов с алкогольной болезнью печени и здоровых добровольцев. Выявлено отсутствие мутации *ALDH2* Glu504Lys у пациентов в регионе Северного Кавказа, проанализирована распространённость полиморфизмов *ADH1B* и *CYP2E1* при различных клинических вариантах алкогольной болезни печени и их связь с клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

В четвёртой главе проанализировано содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в крови пациентов с алкогольной болезнью печени в зависимости от клинического варианта, активности заболевания и стадии фиброза. Установлен прогностический уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа >17 нг/мл, определяющий неблагоприятный исход алкогольного гепатита. Представлены результаты 7-летнего наблюдения с анализом летальности, рассчитан 5-летний риск развития гепатоцеллюлярного рака в зависимости от уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа. Продемонстрирована связь повышенных показателей N-терминального пропептида проколлагена III типа с наличием минорного аллеля *c2 CYP2E1* при алкогольном гепатите и аллеля **2 ADH1B* при циррозе печени. Приведены 3 клинических примера.

В заключении проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов исследования, полностью отвечают поставленным цели и задачам, обоснованы и могут быть использованы в клинической практике. Определены перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы включает актуальные публикации, соответствующие теме и направлению исследования.

Автореферат содержит основные положения и результаты диссертационной работы, отражает актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведённого исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологических отделений стационарного звена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» города Ставрополя, а также в амбулаторно-поликлиническую службу государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 3» города Ставрополя, что

подтверждает их практическую значимость для реального сектора здравоохранения. Данные диссертационной работы применяются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии и кафедры поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные автором данные о значимости генетических полиморфизмов *ADH1B* и *CYP2E1*, а также уровня биомаркёра фиброза N-терминального пропептида проколлагена III типа могут быть использованы для персонификации лечебной тактики у пациентов с алкогольной болезнью печени и для выделения групп риск-ориентированного диспансерного наблюдения.

В клинической практике определение уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа рекомендуется использовать в качестве дополнительного критерия оценки активности патологического процесса и стадии фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени. Выявление минорного аллеля с2 гена *CYP2E1* и уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа >17 нг/мл может применяться в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с тяжёлым алкогольным гепатитом. Оценка уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа может быть использована для стратификации пациентов по риску развития гепатоцеллюлярной карциномы при алкогольном циррозе печени с целью формирования групп риск-ориентированного мониторинга.

Полученные данные могут служить основой для дальнейшего исследования патогенетических механизмов прогрессирования алкогольной болезни печени, а также использоваться при планировании новых исследований, направленных на разработку методов ранней диагностики и профилактики осложнений алкогольной болезни печени.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. К отдельным недостаткам диссертации можно отнести некоторые опечатки,

стилистические неточности, которые не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

При ознакомлении с работой возник ряд уточняющих вопросов, которые носят дискуссионный характер:

1. Проводился ли в исследовании корреляционный анализ между продолжительностью алкогольного анамнеза пациентов с хроническим алкогольным гепатитом и циррозом печени, и содержанием в крови N-терминального пропептида проколлагена III типа, и если да, то были ли выявлены статистически значимые зависимости?

2. В работе представлен расчёт прогностических индексов 3- и 5-летнего риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (R3 и R5) у пациентов в зависимости от уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа. Уточните, проводилась ли последующая валидация этих прогностических шкал на реальных клинических исходах и оценивалась ли фактическая частота развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов?

3. Учитывая длительный период наблюдения за пациентами с алкогольной болезнью печени проводился ли сравнительный анализ исходов у пациентов с высоким и низким уровнем N-терминального пропептида проколлагена III типа?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Большата Георгия Константиновича на тему: «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований решена актуальная научная задача — определение клинического и прогностического значения генов алкоголь-метаболизирующих ферментов и маркера фиброза N-терминального пропептида проколлагена III типа у пациентов с алкогольной болезнью печени.

По своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и

практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует критериям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 9 от «27» августа 2026 года.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней,
гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Бакулин Игорь Геннадьевич


