

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ефименко Натальи Викторовны на диссертационную работу Большата Георгия Константиновича на тему: «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность. Алкогольная болезнь печени (АБП) – заболевание, имеющее не только клиническое, но социально-экономическое значение. АБП чаще поражает лиц трудоспособного возраста, способствует их инвалидизации, что приводит к увеличению экономической нагрузки на здравоохранение. Не у всех лиц, злоупотребляющих алкоголем, возникают тяжелые формы болезни, прогрессирующие до развития цирроза печени (ЦП), декомпенсации функции печени и летальных исходов. Обсуждается вопрос о генетической детерминированности АБП. Полиморфизмы *ADH1B*, *ALDH2*, и «алкогольного» цитохрома P450 *2E1* являются мощными генетическими факторами, которые вносят значительный вклад в активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола. Распространенность этих полиморфизмов различна в популяциях, в регионе Северного Кавказа она не изучалась. Значение полиморфизмов генов алкогольметаболизирующих ферментов в развитии тяжелых форм АБП изучено недостаточно, а уточнение их роли в развитии заболевания актуально и может иметь важное прикладное значение.

Важное клиническое значение имеет определение стадии фиброза печени, однако имеющиеся методики не всегда применимы и надежны. Поиск альтернативных маркеров фиброза имеет важное практическое значение. Определение прямых биомаркеров фиброза предпочтительно, так как отражает состояние фиброгенеза. К таким показателям относится использованный автором в своей работе N-концевой пропептид коллагена III типа – PIIINP.

На основании вышеизложенного, диссертационная работа Г.К. Больбата, целью которой явилось клиническое и прогностическое значение генов ферментов, метаболизирующих алкоголь, и маркера фиброза проколлаген-III-пептида у больных АБП, представляет значительный интерес в научном и практическом аспектах.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Представляемые к защите данные и результаты являются оригинальными и получены лично автором. Дизайн работы понятен, соответствует современным требованиям с четким определением критериев отбора в исследуемые группы. Основные научные положения, проиллюстрированные таблицами и рисунками, и вытекающие из них выводы и практические рекомендации аргументированы, достоверны и не вызывают сомнений, так как базируются на достаточном клиническом материале (97 пациентов с АБП и 144 здоровых людей). Автором применялись современные методики клинического, лабораторного и инструментального обследования, включая изучение полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1* и определение содержания в крови PIIINP, детально указан объем исследования больных. Полученный материал обработан с применением современных статистических методов в соответствии с требованиями к анализу материалов научных исследований. Выводы конкретны, сформулированы в соответствии с задачами и полностью отражают полученный фактический материал. Основные положения работы и разработанные рекомендации имеют важную научно-практическую значимость.

Все вышеизложенное в совокупности свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, теоретических расчетов был достаточен для обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. В ходе решения поставленных задач Большат Г.К. получил ряд новых научно обоснованных, оригинальных данных. Впервые на большом клиническом материале у больных АБП комплексно изучены генетические полиморфизмы алкогольметаболизирующих ферментов и уровни биомаркера фиброза РПНР. Впервые изучена распространенность различных генотипов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1* в регионе Северного Кавказа у пациентов с различными клиническими вариантами АБП и в здоровой популяции. Доказана связь тяжелого течения алкогольного гепатита (АГ) с аллелем с2 гена *CYP2E1*, а также преобладание генотипа с1/с2 и аллель с2 *CYP2E1* при ЦП класса В относительно больных циррозом класса А по Чайлд-Пью, что демонстрирует генетическую детерминированность прогрессирования патологии печени. Автор впервые доказал взаимосвязь уровней РПНР в крови больных АГ как на фоне сформировавшегося ЦП, так и без цирроза, с активностью воспаления в печени и определил прогностическое значение РПНР в крови более 17 нг/мл, как определяющее неблагоприятный исход АГ. Доказана связь высоких уровней РПНР с наличием аллеля с2 *CYP2E1* при АГ и генотипами *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* с1/с2 при ЦП, что свидетельствует о наследственной предрасположенности к активному фиброгенезу в печени. Выявлена взаимосвязь при ЦП содержания РПНР с общей тяжестью заболевания, но не с прогнозом выживаемости больных. Определены показатели рисков развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) при алкогольном ЦП и доказана прямая связь 5-летнего риска с содержанием РПНР, что определяет необходимость формирования групп пациентов, подлежащих риск-ориентированному наблюдению.

Оценка содержания и оформления диссертации, ее завершенности. Диссертация построена по классическому плану и выполнена в соответствии с современными нормами оформления диссертационных работ. Она состоит из

введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 20 рисунками, 3 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 228 источников, из них – 15 отечественных и 213 иностранных авторов.

Во введении автором приведено обоснование актуальности работы, сформулирована цель, определены задачи исследования, положения, выносимые за защиту, научная новизна и практическая ценность диссертации.

Обзор литературы, написанный емко и грамотно, концентрирует современные сведения по проблеме патогенеза АБП. Приведены данные о распространенности изученных полиморфизмов и их клиническом значении, генетической детерминантности развития АБП и механизмах синтеза и деградации коллагеновых волокон. Доказывается необходимость дальнейшего изучения предикторов неблагоприятного течения АБП, в том числе во взаимосвязи с результатами изучения генетических полиморфизмов.

Во второй главе автор описывает материалы и методы исследования, приводит подробную клиническую характеристику пациентов с использованием современных классификаций. Группы пациентов репрезентативны, их численность достаточна, методы исследования соответствуют основным характеристикам АБП. Дизайн исследования, в том числе критерии включения и исключения, грамотно детализирован. При выполнении работы применены современные и высокоинформативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

В 3 главе автор приводит результаты обследования пациентов с АБП с прицельным изучением взаимоотношений генетических полиморфизмов и клинических проявлений болезни. В 4 главе представлены данные о содержании в крови PIIINP во взаимосвязи с клиническими вариантами АБП,

биохимическими синдромами, активностью воспаления, степенью печеночной декомпенсации. Автор анализирует взаимосвязь изучаемого биомаркера фиброза с наличием полиморфизмов генов *ADH1B* и *CYP2E1*. Проводится определение риска развития ГЦР у пациентов с ЦП и анализируется связь рисков канцерогенеза с изучаемыми показателями. Главы диссертации, посвященные собственным результатам, подробно иллюстрированы таблицами, рисунками, клиническими примерами.

Объем полученных данных и их корректная математическая обработка позволили Г.К. Больбату перейти к обоснованному заключению, выводам, практическим рекомендациям. В разделе «Заключение» в аналитической форме изложены и обсуждены результаты проведенных исследований. Работа завершается 6 выводами и 3 практическими рекомендациями, логично вытекающими из полученных результатов. Выводы и практические рекомендации конкретны, отражают основные положения диссертации.

Практическая значимость результатов диссертационной работы.

Практическая значимость диссертационного исследования, несомненно, высока, так как автором предложены предикторы прогнозирования прогрессирующего течения АБП на основании изучения генетических полиморфизмов генов алкогольметаболизирующих ферментов и определения уровней проколлаген III пептида в крови. Выявленные зависимости содержания РIIINP в крови пациентов с активностью цитолитических ферментов при АГ и циррозе печени допускают возможность применять данный биомаркер фиброза как дополнительный критерий активности воспалительного процесса. Полученные автором данные о связи уровня РIIINP более 17 нг/мл и наличие минорного аллеля с2 гена *CYP2E1* с высоким индексом Мэддрея при тяжелом АГ позволяет использовать эти показатели как дополнительные предикторы неблагоприятного исхода заболевания. На основании данных о зависимости показателя 5-летнего риска развития ГЦР от содержания РIIINP возможно формирование групп пациентов

для риск-ориентированного мониторинга с целью раннего выявления ГЦР. Реализация на практике практических рекомендаций, предложенных автором, позволит оптимизировать ведение и индивидуализировать лечебные мероприятия у больных АБП.

Внедрение в практику результатов работы, конкретные пути их использования. Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей отделений ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя и ГАУЗ «Городская поликлиника № 3» г. Ставрополя. Они также используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах терапевтического профиля. Представленные материалы исследования имеют ценность для образовательного процесса, так как могут быть использованы при подготовке студентов и ординаторов медицинских вузов. Наряду с этим, результаты работы имеют значимый научный ресурс и будут полезны в деятельности исследователей, занимающихся изучением патогенеза, разработкой диагностических подходов и терапевтических стратегий при АБП.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Все основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и объективно отражают содержание диссертации. Автореферат написан грамотным научным языком. Объективность использованных методов исследования, характер постановки вопросов, обоснование положений и выводов диссертации характеризуют автора как эрудированного и квалифицированного специалиста.

Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования. Материалы диссертации изложены в 8 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации. Основные положения

диссертационной работы доложены и обсуждены на международных и всероссийских конгрессах и съездах гастроэнтерологов и терапевтов.

Замечания

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет. К некоторым недостаткам диссертации можно отнести отдельные стилистические погрешности. Не вызывает сомнений личный вклад автора. Вместе с тем, при изучении работы возникли вопросы, которые отражают интерес к теме исследования и не имеют принципиального характера.

1. Как вы можете объяснить отсутствие полиморфизмов альдегиддегидрогеназы у пациентов в вашем исследовании?
2. Почему при алкогольном гепатите тяжесть заболевания была связана с полиморфизмом гена цитохрома P4502E1, а не алкогольдегидрогеназы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Большата Георгия Константиновича на тему «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени» является завершённой научно-квалификационной работой, выполненным лично автором, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации тактики ведения пациентов с хроническими алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени на основе изучения мутаций генов метаболизирующих алкоголь ферментов и биомаркера фиброза N-терминального пептида проколлагена III типа, что имеет существенное значение для внутренних болезней и практического здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, форме и содержанию работа Большата Георгия Константиновича «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени» полностью соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в действующей редакции в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заместитель генерального директора
федерального государственного бюджетного учреждения
«Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального
медико-биологического агентства»
доктор медицинских наук, профессор
3.1.18 – Внутренние болезни



Ефименко Наталья Викторовна

Подпись Н.В. Ефименко «заверяю»
Начальник отдела кадровой работы
ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России

«» 2026 г.



Е.В. Скларова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства
357600 Ставропольский край, г. Ессентуки, ул. Советская, 24, Тел.: 7 (87934) 6-31-50, e-mail: sk@fmbamail.ru