

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Исаевой Ольги Владиславовны
«Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 03.02.02 – вирусология

Тема исследования, результаты которого составили основу для диссертации, традиционно не входит в число активно обсуждаемых в научной печати и на конференциях, что не может не вызывать сожаления. Вирус гепатита дельта (HDV) – крайне интересный инфекционный агент, являющийся сателлитом вируса гепатита В (HBV) и способный к размножению только в клетках, инфицированных HBV. Известно, что присутствие инфекции HDV способно усугублять течение гепатита В вплоть до развития фульминантных форм заболевания и гепатокарциномы. Патогенез HDV-инфекции изучен не в полной мере, диагностика ее проводится редко, специфические средства профилактики и лечения отсутствуют. Причиной этого, по всей вероятности, является невысокий уровень распространенности HDV-инфекции в большинстве стран мира, в том числе и в России. Тем не менее, убедительно показано, что эндемичные по HDV регионы в нашей стране существуют, при этом частота встречаемости этой инфекции в них многократно превышает этот показатель в других регионах. Это обстоятельство ставит вопрос о путях совершенствования эпидемиологического надзора за HDV-инфекцией, разработке средств диагностики и профилактики, и поэтому актуальность темы, выбранной автором диссертационной работы для исследования, не вызывает сомнений.

Предметом анализа, проведенного О.В. Исаевой, является значительный массив результатов различных лабораторных и эпидемиологических исследований (более 4000 образцов биологического материала), выполненных за десятилетний период в трех эндемичных по HDV регионах Российской Федерации - Республиках Тыва, Саха (Якутия) и Дагестан. Эти регионы являются наиболее пораженными инфекцией HDV, имеют долгую историю эпидемии и большой опыт наблюдений за пациентами, поэтому материал, использованный для обобщенного анализа, можно назвать уникальным.

В отсутствие средств лечения и предотвращения заражения HDV основной мерой профилактики инфекции является вакцинация против гепатита В, патогенетически поддерживающего репликацию HDV. Закономерно важнейшей частью работы стала оценка эффективности гуморального иммунного ответа на вакцину против гепатита В в

эндемичных по HDV регионах. Автором показано существенное снижение частоты HDV-инфекции среди лиц, получивших вакцинацию при рождении, за последние годы, однако недостаточная полнота охвата и несоблюдение сроков вакцинации не позволяет достичь элиминации вируса в изученных регионах. Более того, среди невакцинированных лиц пожилого возраста наблюдается значительный рост распространенности маркеров HDV-инфекции. Автор справедливо указывает на необходимость повышения внимания к вопросу о вакцинации против гепатита В, особенно в эндемичных по HDV регионах.

Автором получены крайне интересные данные, касающиеся взаимоотношений вирусов гепатита В и дельта и, в частности, влияния генотипа HBV на характер течения HDV-инфекции. Для этого была тщательно изучена циркуляция генетических вариантов обоих вирусов на территории всех изученных регионов, показано доминирование генотипов HBV-A и HBV-D, при этом выяснено, что предпочтительных сочетаний генотипов HBV и HDV не существует, и корреляция между генотипами вирусов отсутствует.

Еще одно важное исследование посвящено оценке прогностических факторов, определяющих риск прогрессирования HDV-ассоциированного заболевания печени. Показано, что основным фактором риска неблагоприятного исхода является активность репликации HDV, при этом наличие детектируемой ДНК HBV и динамика рутинно используемых биохимических маркеров являются малоинформативными.

Особо привлекательная для рецензента часть работы О.В. Исаевой посвящена изучению происхождения и молекулярной реконструкции эволюции HDV в мире, а также в России, в частности, в каждом из эндемичных регионов. Автором использованы наиболее современные подходы к анализу нуклеотидных последовательностей, включая полногеномное секвенирование, филогенетический и филодинамический анализ. Последовательности генома вируса депонированы в международную базу данных о генотипах GenBank, что вносит значительный вклад в мировую науку.

На основании выполненного анализа автором показано, что распространение предковых вариантов HDV и формирование эндемичных территорий произошли в XIX-XX веках, после чего вирус энергично эволюционировал. Показаны пути распространения вируса на территории России с момента его первого заноса около 200 лет назад. Автором сделан обоснованный вывод о том, что современное генетическое разнообразие HBV и его интенсивная циркуляция создают основу для дальнейшего распространения и эволюции HDV.

Одно из важных практических наблюдений, полезных для исследователей молекулярной эпидемиологии инфекций, было сделано при изучении механизмов формирования семейных очагов HDV инфекции в эндемичных регионах. Как оказалось,

при выборе адекватных методических подходов очень важны параметры филогенетического исследования. Наиболее достоверные данные были получены при использовании Байесовского анализа для последовательностей фрагмента R0-гена HDV либо алгоритма максимального правдоподобия (ML) для полногеномных последовательностей HDV. С помощью указанного подхода была продемонстрирована высокая частота внутрисемейных кластерных случаев, характерных для эндемичных территорий, при этом наблюдались разные варианты передачи вируса, так, вероятность вертикальной передачи оценивается автором как низкая, а случаи внутрисемейной HDV-инфекции могут быть вызваны разными вариантами вируса.

Выводы и основные положения диссертации базируются на колоссальном фактическом материале, собранном автором за многие годы работы. Результаты диссертационной работы О.В. Исаевой многократно были доложены на научных конференциях и совещаниях национального и международного уровней. Выводы диссертации нашли свое отражение в опубликовании 55 печатных работ, в том числе 21 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК Российской Федерации».

Представленный объем материала и высокий методический уровень исследований являются достаточными для решения поставленных автором задач и обеспечивают достоверность полученных данных. Выводы полностью соответствуют существу выполненного исследования.

Таким образом, анализ содержания автореферата позволяет утверждать, что диссертация Исаевой Ольги Владиславовны является законченным квалификационным научным трудом, выполненным самостоятельно на высоком профессиональном уровне и посвященным концептуальному развитию актуального научного направления – исследованиям происхождения, генетического разнообразия, эпидемиологии и особенностей патогенеза и лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (HDV), содержит принципиально новые результаты, совокупность которых является крупным достижением в отрасли медицины, изучающей природу инфекционных заболеваний. Данная работа имеет важное практическое значение для эпидемиологии, вирусологии и инфектологии, поскольку содержит решение важной медицинской и социальной проблемы, связанной с диагностикой, эпидемиологическим мониторингом и профилактикой инфекции HDV.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Исаевой О.В. «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук,

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24.09.13 N 842 (ред. от 28.08.17), предъявляемым к соискателям ученой степени доктора наук, а соискатель заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Заведующая лабораторией вирусов лейкозов,
главный научный сотрудник
ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России,
доктор биологических наук

Марина Ридовна Бобкова

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика им. Н.Ф. Гамалеи» (ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи") Минздрава России

Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18

Телефон: +7 499 193 3001

Факс: +7 499 193 6183

Адрес электронной почты: info@gamaleya.org

1 августа 2022 года

Подпись заведующей лабораторией вирусов лейкозов, главного научного сотрудника ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России Бобковой Марины Ридовны заверяю

Ученый секретарь ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи"

Минздрава России, к.б.н.



Людмила Кондратьевна Кожевникова