

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научно-исследовательской и
клинической работе
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Уральский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Уфимцева М.А.

декабре 2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы **Канаевой Ольги Ильиничны** «Характеристика
энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из
объектов окружающей среды», на соискание учёной степени кандидата
биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология,
представленной к защите в диссертационный совет Д 001.035.01 при
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им.
И.И. Мечникова»

Актуальность темы выполненной работы

Энтеровирусы человека являются представителями многочисленного
рода Enterovirus, в состав которого входят мелкие безоболочечные +РНК-
содержащие кислотоустойчивые вирусы. Первоначальная классификация
группировала энтеровирусы человека по антигенным признакам на серотипы,
а по вирулентности для человека и животных – на группы: вирусы
полиомиелита, Коксаки А, Коксаки В и ЕСНО. Согласно современной
классификации, основанной на генетическом родстве, энтеровирусы
человека подразделяются на 4 вида (А, В, С, D), включающих более 120
серотипов, в том числе полиовирусы трех серотипов, принадлежащих виду С,

и остальные серотипы, которые объединяют в группу неполиомиелитных энтеровирусов человека. Неполиомиелитная энтеровирусная инфекция характеризуется широкой распространенностью, высокой контагиозностью возбудителей, интенсивностью эпидемического процесса, разнообразием клинических проявлений при отсутствии средств специфической профилактики и лечения. Перечисленные особенности диктуют необходимость детального изучения закономерностей развития эпидемического процесса, совершенствования методов индикации и идентификации энтеровирусов, осуществления непрерывного мониторинга их циркуляции в человеческой популяции.

Внедрение молекулярно-генетических методов исследования в диагностику энтеровирусной инфекции позволило не только расширить возможности индикации и идентификации энтеровирусов, но и отслеживать появление и распространение новых генетических вариантов вирусов, циркулирующих среди населения и сохраняющихся в объектах окружающей среды на разных территориях.

Для Российской Федерации, как страны, свободной от полиомиелита, совершенствование эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями остается в числе приоритетных задач медицинской науки и практического здравоохранения.

В связи с изложенным, тема диссертационной работы Канаевой Ольги Ильиничны, посвященной анализу типового и генетического разнообразия энтеровирусов, вызывающих периодические эпидемические подъемы заболеваемости, а также широко циркулирующих среди здорового населения, является актуальной.

Целью работы является характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и обнаруженных в объектах окружающей среды в течение длительного периода наблюдения, на 14 территориях Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Рассматриваемая диссертация содержит новые данные, полученные автором с помощью классических вирусологических и современных молекулярно-биологических методов исследования. Проведен анализ данных по выделению и идентификации энтеровирусов, изолированных в период с 2012 г. по 2017 г. из материалов, поступивших из 14 административных территорий России, от больных энтеровирусной инфекцией, острым вялым парезом и контактных лиц, фекалий здоровых детей из закрытых детских учреждений, а также детей, прибывших из неблагополучных по полиомиелиту территорий ближнего зарубежья. Всего исследовано 2255 образцов материала.

Было показано, что в разные годы наблюдения происходила периодическая смена доминирующих серотипов неполиомиелитных энтеровирусов, вызывающих подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией и случаи острого вялого пареза на 14 территориях России. Установлено, что в годы преимущественной циркуляции вирусов ЕСНО разных серотипов и вирусов Коксаки группы В, энтеровирусная инфекция протекала в форме энтеровирусного менингита, в то время как преобладание в циркуляции среди населения вирусов Коксаки группы А сопровождалось повышенной заболеваемостью экзантематозной формой энтеровирусной инфекции. Результаты филогенетического анализа энтеровирусов, выделенных от больных, позволили выявить включение в циркуляцию новых для данной территории генотипов и генетических вариантов неполиомиелитных энтеровирусов.

В результате исследования более 8000 проб сточных вод была выявлена корреляция между частотой детекции отдельных серотипов вирусов Коксаки группы В и ЕСНО в пробах сточной воды и у больных ЭВИ.

Автором были выявлены различия в спектре неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих среди местного населения обследованных территорий, и обнаруженных у здоровых детей из семей мигрантов, прибывших из республик Средней Азии. При обследовании здоровых детей из таких семей был подтвержден факт импорта на территорию России восьми ранее не циркулировавших серотипов энтеровирусов, в том числе, принадлежащих виду С, к представителям которого относятся вирусы полиомиелита.

Большой раздел работы посвящен изучению типового состава и интенсивности циркуляции энтеровирусов в детских коллективах. При вирусологическом исследовании фекального материала от здоровых детей, посещающих дошкольные учреждения Ненецкого автономного округа, был обнаружен высокий процент носительства вирусов Коксаки В и ЕСНО (22%). В одном из трех обследованных домов ребенка была зарегистрирована активная циркуляция полиовирусов 1-го, 2-го и 3-го серотипов вакцинного происхождения.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Достоверность результатов, подтверждена достаточным объемом проведенных исследований, выполненных с привлечением современных методов, а также корректной статистической обработкой полученных результатов. Выводы диссертационной работы корректны и логично вытекают из сформулированных автором задач и результатов проведенных исследований. Автор лично принимала участие в планировании и получении результатов на всех этапах работы.

Научная новизна исследования

Автором впервые дана комплексная характеристика энтеровирусов, циркулировавших в течение 2012-2017 годов на 14 территориях Российской Федерации, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выявлена циркуляция среди населения новых генотипов и генетических вариантов энтеровирусов. В 2013 г. выявлен занос на территории нового генотипа h энтеровируса ЕСНО 30, обусловившего подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом. В 2017 г. зарегистрирована импортиция нового геноварианта энтеровируса Коксаки А6, ассоциированного с эпидемическими подъемами экзантематозных форм энтеровирусной инфекции.

Впервые было доказано, что подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом на территории Саратовской области был обусловлен энтеровирусом ЕСНО 18, ранее не вызывавшим массовых заболеваний на курируемых территориях.

Выявлено большое разнообразие серо- и генотипов энтеровирусов, выделенных от больных на ряде территорий. Показано, что энтеровирусы Коксаки группы В являются эндемичными для всех территорий, находящихся под наблюдением.

Впервые дана вирусологическая и молекулярно-генетическая характеристика неполиомиелитных энтеровирусов, обнаруженных у детей из семей мигрантов. Из материала от этих детей выделены ранее не циркулировавшие на территориях энтеровирусы, в том числе, энтеровирусы группы С.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Расшифрована этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией на территориях, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром, в 2012-2017 годах.

Комплексный подход существенно расширил спектр идентифицированных энтеровирусов, циркулирующих среди населения и сохраняющихся в окружающей среде территорий.

Установлена активная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов в закрытых детских учреждениях. Показано, что после заноса энтеровирусов в

детские учреждения имело место их распространение в коллективе, приведшее к бессимптомному носительству.

Показано, что серьезным фактором риска завоза и распространения энтеровирусов новых типов является увеличение притока трудовых мигрантов, которые прибывают на территории Российской Федерации вместе с семьями.

Результаты диссертационной работы были использованы в трех аналитических обзорах, в международную базу данных GenBank депонированы нуклеотидные последовательности участков генома 57 штаммов энтеровирусов. Полученные результаты были использованы в учебно-педагогическом процессе медицинского ВУЗа.

Структура и содержание диссертационной работы, степень ее завершенности

Диссертационная работа Канаевой О.И. изложена на 144 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, включает 14 таблиц и 32 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы отражают научную новизну и практическую значимость работы. Для обзора литературы использованы, в основном, современные данные. Библиографический указатель включает 198 источников, в том числе, 132 работы зарубежных авторов.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и результаты работы, соответствующие специальности 03.02.02 – вирусология. Материалы диссертации были представлены на различных научных российских и международных конференциях и достаточно полно изложены в печатных работах автора, из которых 12 опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве

науки и высшего образования Российской Федерации, а также входящих в базы данных Web of Science и/или Scopus.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Расшифрована этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией на территориях, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром, в 2012-2017 годах.

Комплексный подход существенно расширил спектр идентифицированных энтеровирусов, циркулирующих среди населения и сохраняющихся в окружающей среде территорий.

Установлена активная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов в закрытых детских учреждениях. Показано, что после заноса энтеровирусов в детские учреждения имело место их распространение в коллективе, приведшее к бессимптомному носительству.

Показано, что серьезным фактором риска заноса и распространения энтеровирусов новых типов является увеличение притока трудовых мигрантов, которые прибывают на территории Российской Федерации вместе с семьями.

Результаты диссертационной работы были использованы в трех аналитических обзорах, в международную базу данных GenBank депонированы нуклеотидные последовательности участков генома 57 штаммов энтеровирусов. Полученные результаты были использованы в учебно-педагогическом процессе медицинского ВУЗа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Непрерывный мониторинг циркуляции энтеровирусов среди населения и в окружающей среде способствует эпидемическому благополучию населения. Установление конкретного этиологического агента позволяет

расшифровывать вспышки энтеровирусной инфекции. Секвенирование участка генома энтеровируса, вызвавшего вспышку энтеровирусной инфекции, позволяет вовремя установить факт заноса вируса нового серотипа или генотипа и провести противозидемические мероприятия. Вирусологическое обследование детей, прибывающих из неблагополучных регионов, также позволяет предотвратить занос на территории Российской Федерации энтеровирусов серотипов, не характерных для нашей страны. Результаты, полученные соискателем в ходе выполнения диссертационной работы, в частности, нуклеотидные последовательности оригинальных штаммов энтеровирусов, задепонированные в международном генетическом банке, могут быть использованы в дальнейших работах по филогенетическому анализу новых геновариантов в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией энтеровирусов.

При детальном ознакомлении с материалами диссертации возникли следующие замечания и вопросы.

Замечания

1. В работе присутствуют отдельные стилистические ошибки. Некоторые термины используются некорректно («экзантемная» форма инфекции вместо «экзантематозная»).
2. В разделе «Обзор литературы» много внимания уделяется рекомбинационной изменчивости энтеровирусов, тогда как о мутационной изменчивости написано очень мало. Между тем, мутационная изменчивость вносит большой вклад в биоразнообразие энтеровирусов.

Вопросы

1. В Ленинградской области чаще регистрировались экзантематозные формы ЭВИ, в Санкт-Петербурге, наоборот, энтеровирусный менингит. Чем может быть обусловлена такая разница?
2. В главе 5 особое значение придается выделению у детей-мигрантов энтеровирусов вида С, поскольку они могут образовывать рекомбинантные

штаммы с вакцинными полиовирусами. Были ли выявлены подобные рекомбинантные штаммы в процессе исследования?

3. Почему из сточной воды было выделено меньше типов энтеровирусов, чем из проб от больных энтеровирусной инфекцией? Чем обусловлено меньшее разнообразие пейзажа неполиомиелитных энтеровирусов, представленных в сточной воде?

Сделанные замечания не снижают научной и практической ценности диссертационной работы и не влияют на общую положительную оценку полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Канаевой Ольги Ильиничны «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, представляет собой самостоятельно выполненную и законченную научно-квалификационную работу, результатом которой стало решение актуальной задачи по изучению динамики типового состава энтеровирусов, циркулирующих в течение длительного периода времени на 14 территориях России.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной ценности и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №482 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор представленной диссертационной работы – Канаева Ольга Ильинична заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии и проблемной комиссии «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 30 ноября 2021 г. (Протокол № 5).

Заведующий кафедрой микробиологии,
вирусологии и иммунологии ФГБОУ
ВО УГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор

Сергей Сергеев Александр Григорьевич

Екатеринбург, 620028, ул. Репина, д. 3

Тел. 8 (343) 2148695, e-mail: aldr131250@yandex.ru

Подпись д.м.н. Сергеева А.Г. заверяю:
Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Поляк Н.А.