

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Блохиной Натальи Петровны на диссертационную работу О.В. Исаевой на тему «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

Актуальность исследования.

Диссертационное исследование выполнено Исаевой Ольгой Владиславовной по актуальной для Российской Федерации проблеме – изучению гепатита дельта в отдельных регионах страны, которые, согласно данным более ранних исследований, определены как эндемичные. В настоящее время можно считать не изученными особенности эпидемического процесса дельта вирусной инфекции в разных регионах Российской Федерации, до сих пор нет официальной регистрации гепатита дельта, мало данных о генетическом разнообразии ВГД, отсутствуют данные о взаимоотношениях факторов вируса и клетки хозяина, определяющих характер инфекционного процесса и его исходы. Можно констатировать, что тема работы весьма своевременна и актуальна.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнения. Исследование является законченным научным трудом, выполненном на высоком методическом уровне с применением современных методов. Работа имеет четкую структуру, охватывает разные аспекты циркуляции ВГД, методы статистической обработки адекватны.

Научная новизна.

Диссертационное исследование, выполненное Исаевой Ольгой Владиславовной, обладает несомненной научной новизной. Особенно нужно отметить, что некоторые из данных получены впервые не только в Российской

Федерации, но и в мире. Впервые в Российской Федерации с помощью филодинамического и филогеографического анализа реконструирована история распространения HDV в мире и в Российской Федерации в целом, а также определено генетическое разнообразие вариантов HDV, циркулирующих в отдельных регионах – Республиках Тыва, Саха (Якутия) и Дагестан. Реконструкция истории распространения HDV в мире, выполненная с помощью Байесовского анализа с временной шкалой с использованием полногеномных последовательностей вируса, выделенных в разные годы, продемонстрировала, что общий предок (прародитель) HDV имеет возраст около 6,5 тысяч лет. В это время произошло разделение на две ветви – это генотип 3, который циркулирует в настоящее время только в странах Латинской Америки, и генотипы 1, 2, 4-8. На основании данного анализа автором определено историческое время распространения современных вариантов вируса.

В диссертации впервые реконструирована совместная история распространения HDV и HBV, которая продемонстрировала, что начало распространения HDV на территории России произошло в начале 19 века, в отличие от предков современных вариантов HBV, история циркуляции которых насчитывает тысячи лет. Впервые показано, что возраст современных вариантов HDV на территории Российской Федерации составляет не более 200 лет и формирование эндемичных по HDV регионов произошло в 19-20 веках на фоне сложившейся многовековой эндемичной циркуляции HBV.

Впервые установлено, что распространение HDV в Республике Тыва произошло в результате двух волн интродукции вируса генотипа HDV-1. Первая волна связана с Ближним Востоком и Центральной Азией, вторая – с заносами вируса с территории других регионов России в середине 20 века.

Впервые, благодаря реконструкции истории циркуляции HDV в Республике Саха (Якутия), показано, что генотип HDV-1 неоднократно заносился в регион, в течение последних 180 лет. Все занесенные в Якутию варианты HDV-1 имели восточноевропейское или ближневосточное

происхождение. Все последовательности HDV-2 из Якутии относятся к субгенотипу 2b и образуют монофилетическую группу, что свидетельствует о существовании «эффекта основателя». Впервые в мире автором показано, что вопреки ранее существовавшим представлениям о том, что вариант HDV-2 попал в Якутию из Восточной Азии, существовал промежуточный предок, ближайший «потомок» которого сейчас циркулирует на территории Кыргызстана.

Исаевой О.В. впервые исследована история распространения HDV на территории Республики Дагестан, которая продемонстрировала, что длительная циркуляция вируса в регионе привела к формированию эпидемических геновариантов вируса, являющихся предками вариантов HDV, встречающихся на других территориях РФ.

Не вызывают сомнения и имеют существенное значение и другие положения научной новизны, представленные автором в диссертационном исследовании.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Автором установлены особенности и закономерности циркуляции HDV и HBV в эндемичных регионах в условиях изменяющейся эпидемиологии данных инфекций. На основании проведенного диссертационного исследования Исаевой О.В. установлено, что распространенность HBV является ключевым фактором, определяющим циркуляцию и эволюцию HDV как в краткосрочной, так и в глобальной перспективе. Определены особенности взаимоотношений HDV и организма. На основании полученных данных об особенностях циркуляции HDV и HBV в эндемичных регионах разработан комплекс мер по диагностике, контролю и профилактике вирусного гепатита D. Установлена необходимость строгого контроля качества и охвата вакцинацией против гепатита В, а также реализации программы скрининга на HDV и HBV. Определены возможности и ограничения использования альтернативных образцов (слюна и сухая капля

крови) для выявления HBsAg, анти-HBc и анти-HDV при скрининговых исследованиях.

На основании результатов многофакторного анализа Исаева О.В. установила целесообразность мониторинга виремии HDV, уровней HBsAg и АСТ для оценки рисков исхода хронического гепатита D и выбора тактики ведения и лечения пациентов, инфицированных HDV. В диссертации доказано, что поздняя диагностика относится к факторам неблагоприятного исхода гепатита D. Таким образом, скрининг на маркеры гепатита D рекомендуется для всех пациентов, у которых обнаружен HBsAg, независимо от клинических проявлений заболевания печени.

Достоверность результатов проведённых исследований.
Диссертационное исследование выполнено на современном экспериментальном уровне, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Достоверность полученных результатов определяется использованием в работе современных методов исследований, репрезентативностью выборки, адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертации обоснованы и подтверждены фактическим материалом.

Основные положения и фрагменты диссертации представлялись на международных и российских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 292 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив по дальнейшему использованию результатов и списка литературы, включающего 381 источник (из них – 38 отечественных и 343 зарубежных авторов). Работа содержит 28 таблиц, 41 рисунок, 2 приложения.

Степень обоснованности научных положений и выводов.

По теме диссертации опубликовано 55 печатных работ, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 24 – в материалах международных конференций. 10 работ опубликовано в прочих печатных изданиях. Материалы диссертационного исследования использованы при подготовке методических рекомендаций Минздрава Российской Федерации «Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых» (2021 год).

Во введении описаны актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, проблемы, на решение которых направлена работа, и сформулированы основные цели и задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представлен анализом значительного числа научных статей и посвящен различным аспектам проблемы вирусного гепатита дельта: общим характеристикам, структуре и жизненному циклу вируса, эпидемиологии, анализу происхождения вируса гепатита дельта, лабораторной диагностике, течению и исходам, проблеме лечения заболевания. Представленные в диссертационной работе Исаевой Ольги Владиславовны материалы для исследования, собранные в различных регионах Российской Федерации от более, чем 700 пациентов с хроническим гепатитом В+D, получено больше 4000 образцов крови от условно здорового населения, образцы биологических жидкостей и проанализированные медицинские карты 2200 новорожденных стали основой для получения достоверных результатов. Методы, выбранные для выполнения исследования, свидетельствуют о высоком методическом уровне работы. Использование современных молекулярно-генетических методов и программ анализа полученных данных позволили автору получить достоверные научные данные.

Разделы «Результаты» и «Обсуждение» содержат описание проведенных автором исследований, полученных результатов и их анализ.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертации.

Дальнейшие исследования по данному направлению, основанные на результатах диссертации Исаевой Ольги Владиславовны, позволят получить новые данные о факторах вируса и организма-хозяина, определяющие клиническое течение и исходы HDV-инфекции. На основании многолетних наблюдений в когорте пациентов с хроническим гепатитом D, возможно будет получить приоритетные данные о микроэволюции HDV на протяжении многолетней хронической инфекции, определить скорость накопления замен в разных фрагментах вирусного генома и выявить изменения, связанные с ускользанием вируса от иммунного ответа.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертация Исаевой О.В. посвящена анализу особенностей циркуляции вирусов гепатита дельта и В (HDV и HBV) в условиях изменяющейся эпидемиологии данных инфекций и изучению взаимоотношений этих вирусов и человеческого организма и по своей тематике соответствует специальности 03.02.02. – вирусология.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию Исаевой Ольги Владиславовны «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» нет.

Таким образом, диссертационная работа Ольги Владиславовны Исаевой «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» является законченной научной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и имеющей не только фундаментальное, но и большое практическое значение. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от

28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Исаева Ольга Владиславовна, заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, заведующая консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» Блохина Наталья Петровна

«05» августа 2022 г.

Контактные данные:

тел.: +79859217127, e-mail: natblokhina@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
14.00.10 – Инфекционные болезни

Адрес места работы:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 63.

Тел.: _____; e-mail: _____

Подпись Н.П. Блохиной удостоверяю:

Вручил документ по адресу

Рудольф Г. П.

05.08.2022

