

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ивановой Ольги Евгеньевны на диссертацию Канаевой Ольги Ильиничны на тему: «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «Вирусология».

### **Актуальность избранной темы диссертации для медицинской науки и практики.**

Энтеровирусы (ЭВ) это РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. В настоящее время известно более 120 типов ЭВ человека видов А-Д. Заболевания, вызываемые ЭВ, встречаются повсеместно, характеризуются разнообразием клинических форм и разной степенью тяжести течения: от лёгких, нередко бессимптомных форм энтеровирусной инфекции (ЭВИ) до миелита, менингоэнцефалита, тяжелых поражений сердца и проч. ЭВИ может проявляться в виде спорадических случаев и вспышек, так, в конце XIX в. началась пандемия паралитического полиомиелита, вызванного полиовирусом, в 1980-е гг. в Российской Федерации (РФ) возникли крупные вспышки увеита, вызванного вирусами E11 и E19, в конце XX в. в Восточной и Юго-Восточной Азии началась пандемия ЭВИ, вызванной EV-A71, в 2014 г. в США и странах Европы были зарегистрированы крупные вспышки с летальными исходами острого вялого миелита, вызванные ЭВ-D68. Специфическая вакцинопрофилактика ЭВИ в настоящее время успешно осуществляется только против полиовирусной инфекции и EV-A71 (в некоторых странах).

До начала пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, на фоне элиминации дикого вируса полиомиелита практически во всём мире, значительно увеличилось количество случаев заболеваний, вызываемых неполиомиелитными энтеровирусами (НПЭВ), в том числе неврологических заболеваний, проявляющихся клинической картиной паралитического полиомиелита. Высокий уровень мобильности населения мира приводит к многочисленным заносам ЭВ в новые для них регионы и страны, свойственная ЭВ

генетическая изменчивость способствует формированию новых генетических вариантов, в том числе межтиповых рекомбинантов с повышенным эпидемическим потенциалом.

По данным федеральной целевой программы «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции», в РФ заболеваемость наиболее распространёнными формами ЭВИ имеет общую тенденцию к росту. В последние годы отмечается распространение экзантемных форм инфекции, заносы эпидемических вариантов некоторых штаммов ЭВ из других стран.

Т.о. значительная заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией, отсутствие средств специфической профилактики (кроме полиовирусных вакцин), формирование новых вариантов НПЭВ с неизвестными свойствами, а также сохраняющаяся угроза заноса эпидемически значимых полиовирусов из существующих очагов определяют важность вирусологического мониторинга ЭВ. Поэтому тема представленной диссертационной работы О.И. Канаевой «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды» является актуальной.

### **Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.**

Представленная диссертационная работа свидетельствует, что цели и задачи, поставленные автором, отвечают теме диссертации, работа имеет понятный и последовательный план и логический стержень.

Научные положения и выводы, выносимые на защиту, обоснованы совокупностью научных результатов, полученных на основании анализа, приведенного по тексту теоретического и экспериментального материала.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность полученных автором результатов определяется значительным сроком наблюдения (2012-2017 гг.), большим объёмом и разнообразием исследованных материалов (1791 штамм ЭВ, выделенных от больных ЭВИ, 704 штамма ЭВ, выделенных из сточных вод, 635 образцов стула от больных ОВП и контактных лиц, 371 образец от больных ЭВИ, около 1000 образцов от здоровых

детей, 273 образца сточной воды), значительным масштабом территорий, включенных в исследование (11 территорий СЗФО, 1 – ЦФО, 2 – ПФО). Автор использовала широкий спектр современных и адекватных для решения поставленных задач методов исследования – вирусологические, молекулярные, генетические с привлечением современных компьютерных программ для филогенетического и молекулярно-эволюционного анализа, использованием для сравнительного анализа последовательностей участков генома референтных последовательностей геномов энтеровирусов, представленных в международной базе генетических данных GenBank. Полученные данные корректно интерпретированы, статистически проанализированы. Основные научные положения диссертационной работы прошли экспертизу при опубликовании в виде статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, и в изданиях, входящих в международные базы данных WEB of Science, Scopus, были доложены и обсуждены на научных конференциях, съездах и совещаниях, в том числе международных, в период 2013-2019 гг.

Научная новизна работы заключается в том, что при исследовании материалов, полученных из разнообразных источников (материалы от людей, из объектов окружающей среды) при выполнении различных видов надзора (надзор за ОВП, надзор за ЭВИ, дополнительные виды надзора) были получены приоритетные данные о циркуляции ЭВ на значительной территории РФ в период 2012-2017 гг. Установлен типовой спектр ЭВ, показано, что появление нового, нециркулировавшего ранее ЭВ (вирус E18), новых геновариантов ЭВ (генотип h вируса E30, субгенотипы 5, 6, 8 CVA6) приводит к подъёму заболеваемости ЭВИ на отдельной территории или на многих территориях региона. Впервые дана вирусологическая характеристика и установлены филогенетические связи ЭВ, выделенных от здоровых детей из семей мигрантов; у этих детей выявлены ЭВ, ранее не циркулировавшие на исследованных территориях – CVA 13, 17, 24, EV75, 99, 120. Показано широкое распространение вирусов CVB2, B3, B4, B5 среди населения всех территорий региона, установлено их генетическое разнообразие, свидетельствующее об «эндемичном» характере их циркуляции.

### **Содержание работы**



Диссертационная работа О.И. Канаевой построена по традиционному плану, изложена на 144 страницах машинописного текста, дополнена списком сокращений, списком использованной литературы, который включает 198 источников (66 отечественных авторов, 132 зарубежных). Работа иллюстрирована 32 рисунками и 14 таблицами.

Во введении автор логично и четко обосновал актуальность исследования, цель диссертационной работы, сформулировал задачи исследования.

Обзор литературы состоит из трёх разделов, даёт понимание о таксономии, строении вириона, цикле размножения ЭВ, роли ЭВ в инфекционной патологии человека, лабораторной диагностике ЭВИ.

Глава «Материалы и методы» состоит из двух подразделов. В первом представлен дизайн и материалы исследования. Поскольку в исследование были включены 14 территорий трёх федеральных округов, уместно было бы дополнить раздел картой и краткими сведениями, характеризующими климато-географические и социально-экономические особенности территорий, что, как известно, может влиять на эпидемический процесс ЭВИ. Методы исследования описаны в 4-х подразделах, – вирусологические, молекулярно-биологические, филогенетический анализ, статистические.

Результаты собственных исследований автора описаны в четырёх главах. В них последовательно представлены полученные сведения об ЭВ, изолированных при изучении различных групп наблюдения – больных с синдромом ОВП и контактных с ними лиц, больных ЭВИ, детей из групп риска, сточной воды. Представлен типовой состав ЭВ, результаты филогенетического анализа. В главе, посвященной НПЭВ, выделенным от больных ЭВИ, детально рассмотрены различные аспекты эпидпроцесса ЭВИ (заболеваемость ЭВИ, соотношение различных клинических форм ЭВИ на территориях и по годам). В главе, посвященной исследованию детей из групп риска, подразделение на когорты (дети из домов ребёнка, дети из детских коллективов и дети из семей мигрантов) позволило определить спектр НПЭВ, характерный для каждой группы. В главе, посвященной выделению ЭВ из проб сточной воды, проведено сравнение спектра некоторых ЭВ, выделенных от больных ЭВИ и из сточных вод.

Раздел «Обсуждение» построен логично, нацелен на то, чтобы убедительно обосновать выводы, сделанные автором.

Представленная диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, в целом хорошо оформлена (хотя цветная печать всех рисунков сделала бы их более демонстративными), написана хорошим научным языком. Выводы и автореферат соответствуют материалам диссертации. По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 12 в изданиях, рекомендованных ВАК или входящих в базы данных Web of Science и/или Scopus.

### **Ценность для науки и практики результатов работы.**

Теоретическая значимость представленной диссертации состоит в том, что автором получены новые дополнительные знания о спектре ЭВ, циркулировавших на обширной территории среди различных групп населения (больных с синдромом ОВП, больных различными формами ЭВИ, здоровых детей из групп риска), установлены филогенетические связи. Выполненная работа позволила внести в международный банк генетической информации GenBank нуклеотидные последовательности фрагментов генома, кодирующих белок VP1, 57 штаммов ЭВ. Это имеет существенное значение для дальнейшего изучения циркуляции, эволюции и молекулярной эпидемиологии пикорнавирусов, вносит новый вклад в изучении эпидемического процесса неполомиелитных энтеровирусных инфекций.

Практическая ценность работы определяется тем, что данные о циркуляции ЭВ, полученные при проведении на обширной территории долговременных исследований материалов из различных источников, могут быть применены для оценки и прогноза эпидемиологической ситуации, для принятия противоэпидемических мероприятий и снижения заболеваемости ЭВИ. Депонированные в международном банке генетической информации GenBank нуклеотидные последовательности фрагментов генома, кодирующих белок VP1, могут быть использованы другими исследователями при выполнении работ различного направления в области вирусологии и молекулярной эпидемиологии пикорнавирусов. Результаты исследований были использованы в учебном процессе

при чтении лекций в медицинском ВУЗе, будут полезны широкому кругу специалистов биологического и медицинского направлений.

Положительно оценивая представленную диссертационную работу О.И. Канаевой необходимо, тем не менее, отметить ряд недостатков.

Есть несколько замечаний к оформлению работы:

- нумерация страниц (номер внизу страницы) не соответствует правилам оформления диссертации по ГОСТ 7.0.11-2011.

- в таблице 3 (стр.48) столбец 4 озаглавлен «Число выделенных полиовирусов», хотя, как указано в тексте, речь идёт о количестве **проб**, содержащих полиовирус.

- автор употребляет термин «серотипы энтеровирусов», что не соответствует современной классификации ЭВ, следует употреблять термин «типы».

- таблицы 4 и 5, посвященные выполнению показателей качества надзора за ОВП, не имеют отношения к теме диссертации, их можно было бы не включать в текст.

- на рисунке 4.12 (стр.70) смещена ось ординат.

Не вполне корректно сформулировано положение, выносимое на защиту 1. У автора написано, что «**этиология** различных форм энтеровирусной инфекции **определяется энтеровирусами**, которые циркулируют среди населения», в то время как имелось ввиду, что различные **формы проявления ЭВИ** связаны с **разными ЭВ**.

Энтеровирус ЕСНО 22 не относится к роду *Enterovirus*, он классифицирован как парэховирус (род *Parechovirus*).

В разделе 4.1. представлены результаты вирусологических исследований проб фекалий от больных ЭВИ за весь период исследования суммарно на всех территориях. Сведения о выделении различных типов ЭВ в отдельных областях в отдельные годы приводятся в тексте, что затрудняет восприятие информации. Эти сведения целесообразно было бы представить в виде таблицы.



В главе III на стр. 53-54 приведены примеры того, как от случаев ОВП выделяли ЭВ, которые широко циркулировали на территориях и с которыми был связан подъём заболеваемости ЭВИ (E11, E30, CVA4). В заключительном же абзаце автор пишет, что «частота выделения ЭВ от больных с синдромом ОВП не была связана с подъёмами заболеваемости энтеровирусной инфекцией на территориях». Как эти утверждения соотносятся друг с другом?

Некорректным является утверждение о том, что для РФ ВОЗ рекомендовано «двукратное увеличение расчетного показателя выявления и вирусологического обследования больных ОВП с 1 до 2 случаев на 100 тысяч детей до 15 лет» (стр. 125).

В выводе 4 следовало конкретизировать типы ЭВ в отношении которых была выявлена корреляция между частотой выделения ЭВ от больных ЭВИ и сточной воды. Это типы E6, E30, CVA. В тексте автор пишет о том, что для других типов (EV71, CVB) корреляции не наблюдали.

В этом же выводе написано, что одной группой, между которой устанавливали корреляцию, были больные ЭВИ и здоровые резиденты, в тексте диссертации здоровые резиденты не упоминаются. Вопрос: кто был включён в эту группу?

В автореферате диссертации несоответствие текста (стр. 16) и рисунка 7 (стр.17) в отношении % выделения вируса E30 из проб от больных ЭВИ и проб сточной воды.

Указанные недостатки, тем не менее, не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

По своей актуальности, научно-практической значимости, объёму выполненных исследований, новизне, ценности полученных результатов и научных положений диссертация Канаевой О.И. «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук, соответствует паспорту научной специальности 03.02.02. – «Вирусология», отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «Вирусология».

**Официальный оппонент:**

Ведущий научный сотрудник  
Федерального государственного автономного  
научного центра исследований и разработки  
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН  
(Институт полиомиелита),  
профессор кафедры организации и технологии  
производства иммунобиологических препаратов  
Института фармации и трансляционной медицины  
Первого Московского государственного медицинского  
университета им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук  
(03.00.06 – Вирусология  
14.00.30 – Эпидемиология)

Иванова Ольга Евгеньевна

Подпись д.м.н. Ивановой О.Е. удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита)  
кандидат биологических наук



Белякова Алла Владимировна

«1» декабря 2021 года

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Адрес: поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, город Москва, 108819

Тел./факс (495) 841-90-02; (495) 549-67-60; (495) 841-93-21

E-mail: sue\_polio@chumakovs.su, <http://www.chumakovs.ru>.