

ФМБА РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение

«Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней
Федерального

медико-биологического агентства»
(ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

адрес: 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д.9

тел. (812) 234-60-04 факс (812) 234-9691

e-mail: niidi@niidi.ru; nii_detinf@fmbamail.ru

ОКПО 01966495, ОГРН 1037828009548

ИНН/КПП 7813045265 / 781301001

26.03.2021 № 01-21/563
на № от

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

доктор медицинских наук

Усков А.Н.



«26» марта 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», о научно-практической значимости диссертационной работы **Хамитовой Ирины Викторовны** «Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции и молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19 в отдельных географических регионах», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика в диссертационный совет Д 001.043.01 при ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Актуальность темы исследования

Парвовирусная инфекция (ПВИ), вызываемая парвовирусом В19 (PVB19), характеризуется широким распространением в человеческой популяции, однако в РФ и странах ближнего зарубежья отсутствует статистика в отношении заболеваемости, недостаточно эпидемиологических данных, ограничены возможности диагностики данной инфекцией в практическом здравоохранении.

В последние годы, в связи с появлением диагностических инноваций, спектр выявляемых патологий, связанных с парвовирусной инфекцией, значительно расширился. PVB19 известен своим тератогенным действием;

он рассматривается как составная часть TORCH-комплекса; является серьезной проблемой для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения; значимость выявления парвовирусной инфекции отмечена в области трансфузиологии; PVB19 был выявлен на фоне ряда патологических состояний: нефропатия, энцефалит, системная красная волчанка, болезнь Kawasaki, миокардит, гепатит, другие васкулитные синдромы [Bal., 2009, Васильев В.В., 2011, Шарипова Е.В., 2015, Овсянников Д.Ю., 2016].

В этой связи актуальной проблемой отечественного здравоохранения остается дифференциальная диагностика ПВИ, так как от правильной верификации клинического диагноза зависит своевременность и адекватность лечения [Белан Ю.Б., 2014, Куличенко Т.В., 2015]

Исследований по выявлению случаев ПВИ на территориях РФ крайне мало. Однако в работах отечественных авторов показано широкое распространение инфекции в Северо-Западном федеральном округе, в частности, в Санкт-Петербурге. В подавляющем большинстве (около 80%) случаев клинически выраженная ПВИ протекает в легкой форме, а у взрослых в 20-50% случаев развивается бессимптомная форма заболевания. Эти клинические особенности затрудняют выявление инфекции и способствуют ее распространению [Краева Л.А., 2018].

Диссертационная работа Хамитовой Ирины Викторовны посвящена изучению и мониторингу циркулирующих генотипов PVB19 на географически удаленных друг от друга территориях, оценке коллективного иммунитета, как показателя скрытой циркуляции вируса в человеческой популяции, дифференциальной этиологической диагностике данной инфекции среди лиц с повышенной вероятностью тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболевания. Цель работы - охарактеризовать распространение и молекулярно-генетические особенности возбудителя ПВИ среди здоровых лиц и в группах риска разных географических регионов.

Научная новизна исследования и степень обоснованности научных положений.

Представленная диссертация содержит новые данные о распространении ПВИ на отдельных, географически удаленных друг от друга территориях: в РФ и Республике Сербия (Европа), в Республике Казахстан (Средняя Азия), в Гвинейской республике (Западная Африка), полученные с помощью современных вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования.

В процессе работы автору удалось изучить особенности циркулирующих генотипов PVB19 в отдельных странах Евразии и впервые установить наиболее распространенный генотип.

Впервые определены соотношения серопозитивных к PVB19 лиц мужского и женского пола с выявлением закономерностей и различий формирования коллективного иммунитета к ПВИ.

Автор представил новые сведения о частоте выявления маркеров ПВИ в группах риска (больные онкологическими заболеваниями кроветворных органов; лица, страдающие хронической анемией паразитарной этиологии) с анализом влияния инфицированности на течение и прогноз основного заболевания, что является показанием для принятия мер, направленных на диагностический мониторинг передачи возбудителя парвовирусной инфекции у данной категории пациентов.

Достоверность полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Хамитовой Ирины Викторовны выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением иммунологических, вирусологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования и анализа. Автором исследовано 2885 образца сыворотки

и/или плазмы крови (5467 клинико-лабораторных исследований), полученных из коллекций вирусологических лабораторий региональных центров по надзору за корью и краснухой в СЗФО, в Гвинейской Республике, в Республике Сербия, в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции НИИЭМ имени Пастера, из клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», что определяет достоверность и информативность полученных в ходе исследования результатов. На основе выполненных исследований проанализирована тенденция выявления серопозитивных к РVВ19 лиц во всех изученных возрастных группах населения; показана активная циркуляция парвовируса В19 среди людей молодого возраста до 30 лет. Автором убедительно представлена гипотеза формирования иммунитета к РVВ19 на примере организованного коллектива г. С.-Петербурга в условиях длительного тесного контакта, показатели которого достоверно превышали аналогичный показатель среди жителей города. Установлено влияние социальных факторов на формирование коллективного иммунитета на географически удаленных друг от друга территориях. Обоснованность разработанных диссертантом алгоритмов лабораторной диагностики ПВИ для пациентов из групп риска, подтверждена методами математического анализа.

Несомненным преимуществом диссертационного исследования, основанного на генотипировании и филогенетическом анализе 30 изолятов РVВ19, являются впервые выявленные данные об их близком нуклеотидном составе в пределах субтипа на территориях из разных географических регионов (РФ и Республики Сербия), что может означать общее происхождение. Вместе с тем, выявлена группа изолятов (Республика Казахстан), кластеризующихся в отдельную ветвь с высокой степенью гомологии, что может свидетельствовать о независимой эволюции вируса в данном регионе. Нуклеотидные последовательности девяти изолятов РVВ9, полученных в СЗФО РФ депонированы в международную базу данных GenBank.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Хамитовой Ирины Викторовны представляет большой интерес в научном и практическом плане.

В процессе выполнения исследований получены уникальные данные о циркуляции PVB19 как среди условно-здоровых лиц, так и в группах риска. В связи с немногочисленными на современном этапе сведениями о распространенности генотипов PVB19, применение молекулярного филогенетического анализа выделяемых изолятов будет способствовать выявлению особенностей и тенденций к распространению вируса и разработки эпидемиологического надзора.

Автором разработан метод выявления PVB19 в плазме крови с применением «гнездовой» ПЦР, который может быть использован при низкой вирусной нагрузке.

Предложенные алгоритмы лабораторной диагностики ПВИ у онкогематологических больных (реципиенты крови и костного мозга), а также больных анемиями (паразитарная хроническая анемия) могут быть актуальными в клинической практике для расширения возможностей проведения терапии и профилактики.

На основе полученных в ходе исследований данных о широкой популяционной распространенности ПВИ, для практического здравоохранения необходимым будет являться проведение клинико-лабораторного наблюдения за контактными по инфекции беременными женщинами для своевременной диагностики возможного инфицирования плода и терапевтических мероприятий, направленной на предупреждение рождения детей с врожденной ПВИ.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Диссертационная работа Хамитовой Ирины Викторовны является завершенной научно-квалификационной работой. Она посвящена изучению

распространенности парвовирусной инфекции и молекулярно-генетической характеристике изолятов парвовируса В19 среди здоровых лиц и групп риска в разных географических регионах.

Работа представляет собой цельное многогранное исследование, написана хорошим литературным языком и правильно структурирована. Обзор литературы представлен 236 современными источниками, большинство из которых относится к последнему десятилетию; включено 23 отечественные работы и 213 работ зарубежных авторов. Результаты исследований представлены четко и логично. Работа в достаточной степени иллюстрирована таблицами, рисунками и фотографиями. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертационного исследования опубликованы в журналах и представлены на международных научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 8 статей в изданиях, рекомендованных ВАК в качестве первого автора и в соавторстве и 9 в тезисах различных научных конференций. Опубликованные данные полностью соответствуют представленным в диссертационной работе результатам. Очевиден большой личный вклад автора, как в экспериментальной части исследований, так и на этапе анализа полученных данных.

Замечаний нет.

При ознакомлении с материалами диссертации возникли следующие вопросы.

1. В связи с сохранностью IgG-антител пожизненно после перенесенной ПВИ и представленными в работе сведениями о выявлении ДНК PVB19 в течение нескольких лет, какие диагностические критерии помогут однозначно определить наличие активного вирусного процесса у иммунокомпromетированных лиц, если автором было отмечено отсутствие IgM-антител к PVB19 в образцах крови таких пациентов?

- 2 Для выявления и типирования низких концентраций ДНК РVВ19 в биологических образцах, автором был разработан способ на основе двухэтапной ПЦР. Каков порог детекции РVВ19 при использовании данного способа и какое содержание вируса в исследуемом образце будет соответствовать периоду активной ПВИ?


Заключение

Диссертация Хамитовой Ирины Викторовны на тему «Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции и молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19 в отдельных географических регионах», выполненная под руководством доктора медицинских наук Лаврентьевой Ирины Николаевны и доктора биологических наук Семенова Александра Владимировича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 03.02.02 – вирусология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по мониторингу распространения парвовирусной инфекции и совершенствованию лабораторной диагностики заболеваний, обусловленных РVВ19, имеющей существенное значение в области вирусологии и клинической лабораторной диагностики.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Хамитовой Ирины Викторовны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 25 марта 2021 г. (протокол № 3)

Исполняющий обязанности
заведующего научно-исследовательским отделом
вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
старший научный сотрудник к.б.н.  Голева Ольга Владимировна

Подпись Голевой О.В. заверяю

Ученый секретарь к.м.н.



Волжанин В.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Телефон: +7(812) 234-60-04; Факс: +7(812) 234-96-91; E-mail: niidi@niidi.ru