

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Елпаевой Екатерины Александровны на тему: *«Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области»*, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности - 13.02.02 – вирусология

Актуальность. Вирусный гепатит В (ВГВ) был и остается одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, несмотря на отчетливое снижение заболеваемости острым ВГВ в последние годы. По тяжести и частоте осложнений, летальных исходов, по экономическому ущербу, наносимому обществу и государству, ВГВ с полным основанием относится к разряду социально-значимых болезней. Повсеместное распространение и выявление не столько острых, фульминантных форм болезни, сколько малосимптомных, хронических, нередко диагностируемых уже на стадии осложнений - цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, заставляют ученых глубже изучать интимные механизмы патогенеза ВГВ, совершенствовать методы диагностики и лечения. На современном этапе это невозможно без изучения генотипов вируса гепатита В (HBV), взаимоотношений «вирус-хозяин» с учетом состояния иммунной системы и интерфероногенеза больного. Исследования последних лет подтвердили подверженность генома HBV многочисленным мутациям, в том числе и в результате проводимого лечения аналогами нуклеозидов и нуклеотидов. Показана географическая неоднородность распространения различных генотипов вируса и то, что именно генотип является одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии, а значит и на течение болезни в целом. Замены в гене полимеразы могут потенциально влиять на антигенные свойства вируса, способствовать его ускользанию от иммунного ответа и, как следствие, приводить к снижению эффективности вакцинации. Однако вопросы, касающиеся мутаций HBV, их распространенности на территории Российской Федерации остаются еще не достаточно изученными. Далеки от совершенства и методы, используемые для выявления мутаций в геноме HBV. Так, доступные отечественные коммерческие системы, используемые для выявления мутаций устойчивости к аналогам нуклеозидов, основанные на методе секвенирования по Сенжеру, не позволяют выявлять в одном клиническом образце присутствие сразу нескольких возможных вариантов HBV. Знание этих данных необходимо для улучшения профилактики, диагностики и лечения больных ВГВ. В связи со сказанным, данная работа, несомненно, является актуальной, своевременной и вызывает заслуженный интерес, поскольку она направлена на решение этих задач.

Научная новизна и практическая значимость работы бесспорна. В результате проведенного исследования был впервые разработан метод выявления мутации устойчивости к противовирусной терапии (rtM204I/V), основанный на ПЦР в реальном времени, и впервые для изучения популяции HBV в образце крови одного больного применено полногеномное секвенирование нового поколения (NGS). Использование данных методов имеет большое научное и практическое значение, поскольку на их основе могут быть созданы новые диагностические тест-системы, позволяющие быстро и точно выявлять мутантные штаммы вируса. Использование этого метода открывает широкие возможности по проведению динамического слежения за циркуляцией необычных изолятов вирусов гепатита В в популяции, что важно не только для понимания многих вирусологических аспектов и патогенеза HBV-инфекции, но имеет и большое эпидемиологическое значение. В ходе исследования автором изучена распространенность различных генотипов вируса на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области и их изменчивость за последние 5 лет. Предложенные диссертантом новейшие молекулярно-генетические технологии крайне важны для практического здравоохранения, поскольку позволяют проводить оптимальный выбор тактики противовирусной терапии и быстро осуществлять контроль ее эффективности.

Цель и задачи исследования конкретны, решение этих задач позволяет полностью раскрыть цель, поставленную автором.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, сделанных на основании анализа полученных результатов, подтверждается достаточным клиническим и лабораторным материалом. Всего обследовано 1481 пациент, у которых в 55% случаев выявлена ДНК HBV, выявление мутаций устойчивости к АН методом прямого секвенирования проведено у 122 пациентов (в 5 группах больных с учетом использования различных противовирусных средств). Сравнительное сопоставление результатов с использованием 3-х лабораторных методов исследования (ПЦР в реальном времени, секвенирования по Сенжеру и NGS) проведено у 83 пациентов. В данном исследовании использованы самые современные методы молекулярной генетики, а также коммерческие отечественные и зарубежные тест-системы, которые могут быть доступны и для практического здравоохранения. Выбранные методики адекватны и позволяют решить поставленные задачи. Полученные данные обработаны с применением статистических компьютерных программ. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Автореферат диссертации правильно оформлен, материал в нем изложен в необходимой последовательности, хорошо отражает этапы сравнительного исследования. Грамотный дизайн и выбранные автором методы статистической обработки дают полное представление о проделанной работе.

Результаты диссертации были представлены в печати (13 работ, в т.ч. 4 - в Российских научных медицинских журналах, рекомендуемых ВАК), в докладах на научно-практических конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний к данной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Автореферат диссертационной работы Елпаевой Екатерины Александровны «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи по изучению распространенности различных генотипов HBV в данном регионе, а также частоте выявления мутаций, возникающих в геноме вируса, в том числе, и при проведении противовирусной терапии. Автором разработан новый быстрый и точный метод обнаружения мутантных штаммов HBV. Работа своей новизной, научной и практической значимостью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Елпаева Екатерина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Руководитель отдела вирусных гепатитов
и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России
Ведущий научный сотрудник, д.м.н.
20.03.2016

 Л.Г. Горячева

Горячева Лариса Георгиевна –
руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени
Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский
институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» -
Санкт-Петербург, 197022, ул. Проф. Попова, д.9
Тел (812) - 234-34-16; моб.тел. +7-(911)-294-10-08
e-mail: niidi@niidi.ru; goriacheva@list.ru;

