

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу **Герасимовой Вилены Васильевны** «Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусов гепатитов В и С в республике Саха (Якутия)» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационной работы Герасимовой В.В. несомненно высока, так как вирусные гепатиты представляют собой серьезную медико-социальную проблему для мирового здравоохранения. По данным ВОЗ, 1/3 населения мира инфицирована различными видами гепатотропных вирусов, включая около 400 млн носителей вируса гепатита В и около 300 млн носителей вируса гепатита С. В России регистрируется 5 млн. хронически инфицированных вирусом гепатита В и 2 млн человек – носителей вируса гепатита С, из которых до 90% - это лица в возрасте от 19 до 39 лет.

Многие исследователи считают, что вирусный гепатит В – это наиболее полно изученная проблема. Разработаны и уже много лет широко применяются современные методы диагностики, лечения инфекции, повсеместно внедряется вакцина против гепатита В, все что неминуемо должно привести к ограничению распространения вируса гепатита В, а в будущем – к полной ликвидации этой инфекции. Однако, заболеваемость, вызванная вирусом гепатита В, особенно хроническими формами, во многих странах и регионах продолжает расти, и почти не уступает темпам роста хронического гепатита С. Это одна из причин, почему в последние годы увеличилась заинтересованность к исследованию механизма возникновения и причин генетической variability вируса гепатита В и влияние этого процесса на показатели заболеваемости гепатитом В. В настоящее время известно десять генетических типов: от А до J и множество субтипов вируса гепатита В. Появляются все новые сообщения о возникновении мутантов вируса гепатита В, способных ускользать от действия нейтрализующих антител, индуцируемых современной вакциной, от

взаимодействия их с иммуноглобулинами в коммерческих диагностических тест-системах. Появляются и регистрируются мутанты вируса, резистентные к разным противовирусным лекарственным препаратам. В то же время, данные молекулярно-эпидемиологических исследований, проводимых на территории Российской Федерации, крайне недостаточны, и требуют большего внимания со стороны исследователей данной проблемы, особенно, когда речь идет о таких малоизученных регионах Российской Федерации как Республика Саха (Якутия). Требуют особого внимания молекулярно-эпидемиологические исследования гепатита С на территории Российской Федерации. Высокие уровни заболеваемости хроническими формами гепатита С во многих странах мира, еще более значимое генетическое разнообразие вируса вследствие чрезвычайно высокой способности к изменчивости генома, отсутствие до настоящего времени вакцины против гепатита С и доступных средств эффективного лечения инфекции приводят к настоятельной необходимости проводить изучение молекулярно-биологических особенностей вариантов возбудителя гепатита С, циркулирующих в различных регионах мира, в том числе, и в регионах Российской Федерации.

Поэтому считаю вполне актуальной и обоснованной цель диссертационной работы Герасимовой Вилены Васильевны, а именно: определить молекулярно-эпидемиологическую характеристику вирусов гепатитов В и С в Республике Саха (Якутия) в современный период.

В соответствии с поставленной целью автор ставит перед собой решение следующих задач: уточнить основные эпидемиологические характеристики хронических вирусных гепатитов В и С в Республике Саха (Якутия) в 1999-2014 гг.; с помощью методов специфической лабораторной диагностики установить особенности распространений хронических вирусных инфекций, вызываемых вирусами гепатитов В и С (серологические и молекулярно-генетические маркеры); изучить распространение генетических вариантов вирусов ГВ и ГС в различных регионах республики при обследовании больных хроническими формами инфекций, включая распространенность мутаций в

области prescore/core генома вируса ГВ и мутаций, приводящих к появлению устойчивости к противовирусным препаратам; осуществить филогенетический анализ выделенных изолятов вирусов ГВ и ГС и выявить особенности циркулирующих генетических вариантов возбудителей в Якутии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений, полученных в диссертации, подтверждается корректным использованием комплекса современных методов классической вирусологии и молекулярной биологии, получением статистически достоверных результатов, а также неоднократной апробацией основных результатов на 9 научных конференциях, съездах и семинарах, в 12 опубликованных работах.

В.В. Герасимовой на достаточно высоком научном уровне использованы различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, изучаются и критически анализируются известные и собственные результаты об особенностях молекулярно-генетической и эпидемиологической характеристике возбудителей вирусных гепатитов В и С, циркулирующих в мире, в Российской Федерации и на территории Якутии. Диссертация **Герасимовой Вилены Васильевны** «Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусов гепатитов В и С в республике Саха (Якутия)» изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, Диссертационная работа иллюстрирована 23 таблицами, 31 рисунком.

Обзор литературы, включающий 4 раздела, свидетельствует о высокой эрудиции автора, в нем детально освещаются известные данные о молекулярно-эпидемиологической характеристике вирусных гепатитов В и С в современный период, включая проблему лекарственной устойчивости возбудителей гепатита

В и механизм её формирования. Автором собран материал, свидетельствующий о разнообразии мутаций в гене полимеразы вируса гепатита В, приводящих к развитию лекарственной устойчивости, дана современная молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита С в мире и в Российской Федерации. Данные, приведенные автором в обзоре литературы, подчеркивают актуальность и практическую необходимость решения задач диссертационной работы.

Диссертационная работа В.В. Герасимовой является обобщением исследований автора, проведенными на территории Республики Саха (Якутия), на протяжении 15-летнего периода.

Список использованной литературы содержит 224 наименования, из них 67 ссылок на работы отечественных авторов. Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на результаты анализа обширных статистически обработанных данных многолетних исследований автора, в полной мере вытекают из содержания работы.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

В.В. Герасимова получила новые данные, характеризующие степень распространенности и особенности циркуляции различных генетических вариантов возбудителей вирусных гепатитов среди населения Республики Саха (Якутия). Автором не только подтверждена циркуляция трех генотипов ВГВ в Якутии (А, D, С), но и впервые установлены два основных субтипа вируса гепатита В - D2 и D3, циркуляция которых абсолютно доминирует на различных территориях республики, составляя 90 % от всех других субтипов вируса.

Автор определила частоту выявления вируса гепатита В с наличием мутаций, ассоциированных с первичной лекарственной резистентностью к нуклеозидным аналогам среди инфицированных вирусом гепатита В лиц, не получивших противовирусной терапии. В.В. Герасимова показала, что на территории республики циркуляция изолятов вируса гепатита В, характеризующихся первичной резистентностью к нуклеозидным аналогам, не

превышает 2 %. Диссертант установила, что большая часть обследованных больных хроническим гепатитом В инфицирована генотипом D с мутациями в областях pre-core (РС-28) и ВСР генома вируса. Представляют интерес новые данные автора о том, что у больных хронической формой заболевания, имеющих одновременно мутации ВСР и РС-28 генома, выявляется более высокая концентрация HBsAg.

Автором впервые получены данные об особенностях распространения отдельных генотипов/субтипов вируса гепатита С, которые представлены субтипами 1b, 1a, 2a, 3a, 3g в разных географических зонах Республики Саха (Якутия), причем, изоляты ВГС субтипа 1b вируса гепатита С доминируют на всех территориях в Якутии и составляют более 90 %.

Впервые в Российской Федерации, на территории Республики Саха (Якутия) диссертантом изолирован новый геновариант вируса гепатита С, идентифицированный как субтип 3g.

Основные результаты получены автором самостоятельно. Выбор методов исследования и анализ полученных результатов осуществлялись по согласованию с д.м.н., профессором Мукомоловым С.Л.

Практическая значимость результатов диссертационной работы.

Несомненно высока и практическая значимость полученных диссертантом результатов. Полученные автором результаты о доминирующей циркуляции генотипа D вируса гепатита В в Республике Саха (Якутия) и известные данные о недостаточно эффективном лечебном действии препаратов интерферона у больных, хронически инфицированных генотипом D, позволили рекомендовать инфекционистам учитывать эти результаты при выборе тактики лечения гепатита В (диссертант – автор пособия для врачей), а также учитывать в своей работе и данные автора о циркуляции в республике мутантов вируса гепатита В, резистентных к ламивудину и тенофовиру.

Кроме того, высокую практическую значимость в плане осуществления молекулярно-эпидемиологического мониторинга,

неотъемлемой части эпидемиологического надзора, имеют многолетние исследования автора по изучению циркуляции изолятов вирусов гепатитов В и С на одних и тех же территориях, в результате которых в международной базе Genbank (NCBI) автором депонировано 30 последовательностей нуклеотидов штаммов вируса гепатита В, изолированных на территории республики.

Общая характеристика диссертационной работы Герасимовой В.В.

Замечаний по существу изложенных результатов в диссертационной работе Герасимовой В.В. нет. В результате ознакомления с материалами диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как автор объясняет ежегодный рост хронического гепатита В в мире (50 млн в год), несмотря на проводимую на протяжении многих лет вакцинацию против гепатита В?
2. Как известно, в процессе персистенции появляются варианты вируса гепатита В, способные ускользать от нейтрализующего действия антител, индуцируемых вакциной, что может представлять проблему для здравоохранения, а также антигенные варианты вируса гепатита В, диагностика которых с помощью существующих тест-систем оказывается невозможной. Все эти события связаны с определенными мутациями в геноме вируса. В этой связи: имеют ли отношение обнаруженные автором мутации в области pre-core/core генома вируса гепатита В к феномену ускользания от действия нейтрализующих антител у вакцинированных или к явлению утраты их способности к обнаружению существующими диагностическими тест-системами?
3. Были ли обнаружены Вами или другими исследователями на изучаемой территории варианты вируса гепатита В, ускользающие от действия антител у вакцинированных или от диагностики с помощью действующих иммуноферментных тест-систем?
4. Регистрировалась ли заболеваемость острыми формами гепатитов В и С в течение периода наблюдения? В работе эти данные не представлены.

5. Автор установила, что самые высокие показатели заболеваемости хроническими гепатитами зарегистрированы в центральных районах республики, северо-восточной арктической зоне, где проживает население потомков русских переселенцев, и в западных районах, граничащих с Красноярским краем и Иркутской областью – с чем это может быть связано?
6. Каким методом определялась вирусная нагрузка у пациентов? Каким образом определяли генотипы вирусов гепатита С и мутации генов?
7. Автор изучала мутации в области pre-core/core генома вируса гепатита В с помощью теста INNO-LiPA и обнаружила большой процент – до 50%. Какова цель проведенных исследований по изучению мутаций, не влияющих на появление лекарственно-резистентных вариантов вируса ГВ? Могут ли эти мутации влиять на реализацию патогенных свойств, на распространение вируса гепатита В или, возможно, на эпидемические свойства штаммов?


Таким образом, полученные результаты обладают научной новизной и практической значимостью, демонстрируют вклад автора в область молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов В и С, в проблему изучения механизма и причин появления лекарственной устойчивости штаммов, подтверждают его понимание практической целесообразности осуществления молекулярно-эпидемиологического мониторинга вирусных гепатитов. Это характеризует соискателя как вполне сложившегося исследователя, умеющего самостоятельно ставить и решать сложные вирусологические и молекулярно-биологические задачи.

Таким образом, диссертационная работа Герасимовой Вилены Васильевны, «Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусов гепатитов В и С в республике Саха (Якутия)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, имеющим большое народнохозяйственное значение и который по актуальности избранной темы, высокому методическому и методологическому уровню, обоснованности полученных

результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизне соответствует требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым ВАК России к кандидатским диссертациям, а Герасимова В.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 - Вирусология, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент,
зам. директора по научной работе
Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
докт. мед наук, профессор

Дерябин Петр Григорьевич



(подпись)

16.11.2016 г.

Подпись Дерябина П.Г. заверяю:
зам.директора по научной работе
ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
докт. биол. наук, профессор

Пронин А.В.

16.11.2016 г.

