

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук Ивановой Ольги Евгеньевны на диссертационную работу Нгуен Тхи Тхань Тхао на тему: «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих в Южном Вьетнаме и их роль в этиологии инфекционных болезней», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы диссертационной работы

Энтеровирусы человека (ЭВ), принадлежащие к 4 видам рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, являются этиологическими агентами энтеровирусной инфекции (ЭВИ), которая может проявляться в виде различных клинических форм - от легких лихорадочных состояний до тяжелых заболеваний с неврологической симптоматикой, нередко с остаточными явлениями, в ряде случаев с летальными исходами. Тяжелые формы ЭВИ (полиомиелит, энтеровирусный менингит, энцефалит, энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, известный как HFMD) несут значительную социально-экономическую нагрузку для общества во многих странах мира. Наиболее тяжелые клинические проявления ЭВИ связаны с вирусами полиомиелита, вирусами Коксаки A10 (CVA10), A16 (CVA16), вирусами группы Коксаки B1-6, энтеровирусами 68 (EV-D68), 71 (EV-A71) и некоторыми другими.

Ряд географических, эколого-климатических, социальных особенностей способствуют широкой циркуляции энтеровирусов в Республике Вьетнам, реализации возможностей эволюции ЭВ с помощью механизмов мутации и рекомбинации. Энтеровирусная инфекция, сопровождающаяся неврологическими осложнениями, является одной из актуальных проблем здравоохранения для страны, в т.ч. для Южного Вьетнама. Особое значение имеет EV-A71, с которым связаны крупные (до нескольких тысяч человек) вспышки HFMD с летальными исходами. Специфической профилактики ЭВИ не существует, за исключением вакцинопрофилактики полиомиелита и инфекции, вызываемой EV-A71, вакцины против которой применяются в некоторых регионах Юго-Восточной Азии.

В связи с этим цель диссертационной работы Нгуен Тхи Тхань Тхао - изучить вирусологические и молекулярные свойства энтеровирусов, особенности их циркуляции среди населения Южного Вьетнама, и роль энтеровирусов в

этиологии инфекционных заболеваний – представляется весьма актуальной. Для достижения этой цели автор использовал возможности двух национальных систем эпиднадзора - системы надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами (ОВП) и системы надзора за энтеровирусными инфекциями.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Диссертационная работа Нгуен Тхи Тхань Тхао выполнена на высоком методическом уровне, имеет логическую структуру, адекватную поставленным задачам и соответствующую цели исследования. Для получения результатов был использован комплекс эпидемиологических, вирусологических, молекулярно-биологических методов, для анализа привлечены статистические методы. Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации основаны на исследовании репрезентативного количества материалов, подкреплены длительным сроком наблюдения, обоснованы совокупностью результатов и их корректной интерпретацией. Основные положения и выводы исследования подвергались научной экспертизе при публикации статей в 11 рецензируемых научных изданиях, в том числе в 4-х, включенных в список ВАК Министерства науки и высшего образования, представлены в 4-х докладах на конференциях и симпозиумах с международным участием.

Новизна исследования

Диссертационная работа обладает высокой степенью научной новизны, что обусловлено комплексным подходом к достижению цели исследования.

Впервые на основе исследования биологических материалов от пациентов с разными формами ЭВИ комплексно изучена распространенность энтеровирусов среди населения и получены систематизированные данные о многолетней циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов разных типов и генотипов на территории Южного Вьетнама. Впервые проведен вирусологический и генетический анализ вспышек ЭВИ в ряде провинций Южного Вьетнама за длительный период наблюдения с учетом клинических форм этой инфекции. С помощью клинко-эпидемиологического и вирусологического анализа была дана оценка роли ведущих типов и генотипов энтеровирусов в качестве этиологических агентов отдельных клинических форм ЭВИ в Южном Вьетнаме. Показано, что с доминированием в циркуляции энтеровирусов вида А (*Enterovirus alphacoxsackie*), прежде всего EV-A71 и вирусов CV-A разных типов, связано преобладание экзантемных форм ЭВИ. Смена типов и генотипов энтеровирусов в ходе многолетней циркуляции при явном лидерстве EV-A71 является причиной периодических подъёмов заболеваемости ЭВИ в Южном Вьетнаме.

В своей совокупности эти результаты имеют большое значение для совершенствования профилактики ЭВИ и общественного здравоохранения Вьетнама, являются обоснованным доказательством необходимости внедрения в стране вакцинопрофилактики инфекции, вызываемой вирусом EV-A71.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты диссертационного исследования дополняют представления о циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов разных типов и генотипов на территории Южного Вьетнама. Выполненное автором сопоставление этиологии ЭВИ с клиническими формами её проявления будут способствовать разработке комплексной оценки и предотвращения рисков в отношении целевых энтеровирусных патогенов, актуальных для Южного Вьетнама. Результаты, полученные в ходе работы, позволят с большей точностью прогнозировать развитие подъемов заболеваемости ЭВИ и своевременно принимать адекватные предупреждающие меры. Результаты работы были использованы для подготовки двух учебных пособий, предназначенных для широкого круга специалистов здравоохранения (педиатры, инфекционисты, вирусологи, эпидемиологи).

Личный вклад автора в получение результатов

Автором лично или при непосредственном участии проведено планирование и проведение вирусологических и молекулярно-биологических исследований клинических материалов от больных с синдромом ОВП и ЭВИ, подготовка материалов к депонированию нуклеотидных последовательностей в международную базу данных GenBank. Автор самостоятельно осуществляла поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования для разработки цели и задач исследования, ей лично выполнены обобщение, статистическая обработка, анализ и оценка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикаций.

Структура и основное содержание работы

Диссертационная работа Нгуен Тхи Тхань Тхао имеет традиционную структуру, изложена на 132 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, главу, посвящённую материалам и методам исследования, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы, который включает 152 источника. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 22 таблицами.

Во введении логично обоснована актуальность исследования, описана степень разработанности проблемы, изложена цель диссертационной работы, сформулированы задачи, положения, выносимые на защиту, описана теоретико-методологическая база.

Обзор литературы - это систематизированный аналитический раздел, состоит из 6 подразделов, свидетельствует о глубоком понимании автором современного состояния проблемы.

В главе «Материалы и методы» представлены объекты исследования, объём исследованных материалов, методы исследования, описанные в 6 подразделах, методы статистической обработки данных.

Раздел 3.1. главы Результаты посвящен изучению этиологической структуры заболеваний с синдромом острого вялого паралича в Южном Вьетнаме. В ходе 12-

летнего периода при исследовании впечатляющего количества материалов от 214 пациентов установлено отсутствие циркуляции диких вирусов полиомиелита выявлены 2 эпидемиологически значимых полиовируса вакцинного происхождения показано, что в 11,8% от случаев ОВП выделяли неполиоэнтеровирусы различных типов (34 типа), среди которых преобладали вирусы вида *E. alphacoxsackie*, среди которых лидировал EV-A71(52%).

В разделах 3.2. и 3.3. приведены результаты изучения этиологической структуры различных форм энтеровирусной инфекции в Южном Вьетнаме менингита, менингоэнцефалита, HFMD. Показано, что, несмотря на периодическую смену лидирующих типов, EV-A71 является основным этиологическим агентом вирусной экзантемы, а эта клиническая форма – ведущей в Южном Вьетнаме.

Раздел 3.4. посвящен молекулярной характеристике ряда неполиомиелитных энтеровирусов, циркулировавших в Южном Вьетнаме в период 2010-2021 гг. – EV A71 и CVA-10, Филогенетический анализ показал, что 88% изученных штаммов EV A71 принадлежали к генотипу C4, 12% - к генотипу B5. Большая часть изученных штаммов CVA-10 принадлежала к генотипу F3. Установлено генетическое родство штаммов, циркулировавших в Южном Вьетнаме со штаммами из Китая.

Заключение и выводы обобщают полученные результаты, логично из них вытекают, четко отражают научное и прикладное значение диссертационного исследования. Рукопись написана ясным языком, принятым для публикации научных результатов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения исследования, выносимые на защиту

Диссертационная работа Нгуен Тхи Тхань Тхао хорошо оформлена и проиллюстрирована, что способствует пониманию результатов исследований и подкрепляет выводы.

Положительно оценивая диссертационную работу Нгуен Тхи Тхань Тхао можно сделать ряд замечаний.

При оформлении рукописи не всегда соблюдаются правила оформления диссертации по ГОСТ 7.0.11-201:

- номера страниц расположены внизу справа, а не на середине верхнего поля;
- заголовки таблиц должны быть размещены над таблицей слева без абзацного отступа, название таблицы не должно начинаться со строчной буквы (табл.20);
- таблицы 11 и 12 представляют собой вставленные рисунки и оформлены на английском языке;
- на рисунках 5,6, 10-13, 15, 16, 18-21, 24, 25 следовало добавить подписи к основным осям.

Родовые и видовые наименования энтеровирусов следует писать курсивом. В таблицах 13, 16 приводятся не вполне корректные обозначения энтеровирусов EV-A71, EV-D68, EV-B81, EV-B84, не соответствующие Международной

классификации вирусов. В таблице 3 автореферата энтеровирус EV-B75 ошибочно указан и как EV-A75.

Текст диссертации не лишён стилистических неточностей, например, неточное название таблицы 21, определение «хороший исход» в ней же, видовые названия вирусов используются то в русифицированной форме, например, «энтеровирус 71», то как «ЭВ71» (вывод 2 и 3), встречаются несогласования слов, в заглавии раздела 3.4. допущена ошибка.

В разделе «Материалы и методы» следовало бы указать происхождение клеточных культур, которые были использованы в работе. Выражение «хранили в холодильнике» без указания температуры хранения (стр. 46) является некорректным.

Следовало бы обратить внимание на формулировку задач 3 и 4, в представленном виде они дублируют друг друга.

Некоторые разделы работы были выполнены совместно с другими организациями и исследователями (Национальный институт инфекционных заболеваний Японии, Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. И.Н. Блохиной), информация об этом приводится в разделе «Результаты», но более логично она выглядела бы в разделе, посвященном личному участию автора.

В списке литературы и списке работ автора следовало бы указывать DOI публикации.

В первом положении, выносимом на защиту, автор пишет, что «Выделение от этих пациентов (с ОВП) 11,6% неполиомиелитных энтеровирусов связано с их широкой циркуляцией в Южном Вьетнаме и неврологическими осложнениями неполио энтеровирусной инфекции». По-видимому, это не вполне удачная формулировка и в связи с этим возникает вопрос: какими дополнительными сведениями Вы можете подкрепить этиологическую роль именно неполиомиелитных энтеровирусов в возникновении заболеваний с синдромом ОВП (например, сведениями о вакцинации против полиомиелита, наличием остаточных параличей)?

Сделанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают общую положительную оценку представленной диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Нгуен Тхи Тхань Тхао на тему «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих в Южном Вьетнаме и их роль в этиологии инфекционных болезней» соответствует пп. 4, 8, 10 паспорта научной специальности 1.5.10. Вирусология.

Заключение

Диссертация Нгуен Тхи Тхань Тхао на тему: «Характеристика энтеровирусов, циркулирующих в Южном Вьетнаме и их роль в этиологии инфекционных болезней», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология является законченной научно-

квалификационной работой. По своей актуальности, научной новизне, объём проведенных исследований, теоретической и практической значимости достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов, рекомендаций работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382, от 18.07.2026 №905 ред от 18.07.2026 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.10. Вирусология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других
энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ
по надзору за полиомиелитом

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

доктор медицинских наук

e-mail: ivanova_oe@chumakovs.su

тел. +7 (495) 841-90-54

Иванова О.Е.

Подпись д.м.н. Ивановой О.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита),

кандидат биологических наук

Белякова А.В.

«14» сентября 2026 г.



Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 108819, г. Москва, внутренний территориальный городской муниципальный округ Филимонковский, посёлок Института полиомиелита, дом 8, корпус 1, тел.: +7 (495) 841-90-02., факс (495) 549-67-60. E-mail: sue_polio@chumakovs.su, www.chumakovs.ru