

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Хамитовой Ирины Викторовны на тему: «Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции и молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19 в отдельных географических регионах, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация И.В. Хамитовой посвящена изучению некоторых проблем парвовирусной инфекции (ПВИ). Парвовирус В19 – довольно широко распространённый патоген. Антитела-IgG против этого вируса обнаруживаются у 2 – 15% детей, приблизительно у 50% подростков, достигших 15 лет, и более чем у 85% пожилых людей. Он проявляет тропность к клеткам эритроидного ростка костного мозга (прерывает эритропоэз), эмбриональным тканям печени, селезенки, сердца и кишечника; зрелым гранулоцитам, мегакариоцитам; эндотелиальным гладкомышечным клеткам сосудов, тканям плаценты; обладает тератогенным действием.

Особенно тяжелые последствия ПВИ может иметь для пациентов с различными иммунодефицитными состояниями (онкологические больные, ВИЧ-инфицированные, пациенты, перенесшие операцию по пересадке органов и др.). У них могут развиваться тяжелые формы анемии, скоротечный апластический криз, васкулиты, гепатиты, отторжение трансплантатов и др. К группе риска относятся и беременные женщины. Примерно в 30% случаев происходит вертикальная передача вируса от заражённой матери к плоду, что в 2 – 5% случаев приводит к его патологии.

Очевидное значение парвовирусная инфекция имеет для трансфузиологии. Поскольку, РVВ19 не входит в список обязательных к тестированию инфекций, и в то же время является устойчивым к применяемым на сегодня методам обеззараживания препаратов крови, то они могут содержать РVВ19 в концентрации, создающей опасность гемоконтактной передачи ДНК РVВ19.

Хорошо известно о большом количестве (до 50% и выше) бессимптомных форм ПВИ. Это в значительной степени способствует распространению инфекции, а отсутствие во многих странах официальной статистики заболеваемости ПВИ не позволяет в полной мере оценить масштаб ее распространенности и возможность инфицирования в группах риска.

В настоящее время известно о трех генотипах РVВ19, которые различаются структурой генома на 2 – 13%. При этом серологически они идентичны. Наибольшее распространение имеет первый генотип. На территории РФ (в том числе и в Северо-Западном Федеральном округе) выделены и депонированы в GenBank последовательности ДНК РVВ19 генотипа 1А.

Несмотря на то, что для здравоохранения РФ ПВИ представляет собой важную проблему, она все еще остается не достаточно изученной. В связи с тем, что эпидемиологическая значимость РVВ19

определяется широким распространением эпидемических вспышек — преимущественно в организованных коллективах, то в литературе имеются отдельные работы об исследованиях, посвященных выявлению маркеров ПВИ, в основном, на ограниченных территориях или в отдельных социально значимых группах: доноры крови, организованные коллективы военнослужащих, беременные женщины. Практически нет исследований, посвященных распространению ПВИ на популяционном уровне в разных географических регионах, выполненных одновременно, в стандартизованных условиях. В единичных работах представлены результаты исследования влияния инфицирования пациентов PVB19 на течение и прогноз у них хронических заболеваний крови.

Подобная картина сложилась и в области молекулярно-генетических исследований. В базе GenBank депонировано около 4900 нуклеотидных последовательностей участков генома парвовируса B19. Из них всего 31 выделены на территории Российской Федерации и 26 секвенированы непосредственно российскими учеными. Данные об изолятах, выделенных на территории Республики Казахстан, в международной базе GenBank отсутствовали.

Таким образом, диссертация И.В. Хамитовой посвящена изучению молекулярно-генетических особенностей возбудителя парвовирусной инфекции (ПВИ) парвовируса B19 (PVB19) и его распространению среди здоровых лиц и в группах риска разных географических регионов (Европа, Средняя Азия, Западная Африка), а также разработке и обоснованию алгоритма лабораторной диагностики ПВИ для пациентов из групп риска.

Личный вклад автора в получении результатов исследования

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении основных этапов исследования и обобщения полученных результатов; их анализе и статистической обработке; подготовке материалов для публикаций.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций сформулированных в диссертации

Диссертационная работа хорошо продумана и выполнена методически грамотно, на высоком научно-техническом уровне с использованием общепринятых и новых методик, используемых в клинической лабораторной диагностике. Она полностью соответствует поставленной цели охарактеризовать молекулярно-генетические особенности возбудителя ПВИ и его распространение среди здоровых лиц и в группах риска разных географических регионов, а также вытекающим из данной цели задачам.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена анализом репрезентативных объемом выборок условно здоровых и больных лиц (всего 2885 человек), детальным теоретическим анализом проблемы, достаточным количеством выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования и статистическим анализом данных, полученных в процессе проведения исследования (5467 клинико-лабораторных исследований).

По результатам исследования опубликовано 32 печатных работы, из них – 8 статей в реферируемых журналах ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в базу цитирования WoS; 4 статьи, входящие в базу Scopus и одна – в РИНЦ.

Результаты диссертационной работы представлены в десяти докладах, которые доложены на 6 международных и всероссийских конференциях:

Выносимые на защиту положения и практические рекомендации основаны на анализе полученных данных, хорошо аргументированы и логичны. Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Диссертационная работа выполнена с позиций доказательной медицины и соблюдения этических норм научного исследования.

Научная новизна

Диссертантом получены новые сведения о генотипах PVB19, циркулирующих в отдельных странах Евразии. Все выделенные в РФ, Республиках Сербия и Казахстан изоляты отнесены к генотипу 1 субтипу 1А, с преобладанием геноварианта 1А1 или 1А2 в тех или иных обследованных популяциях. Впервые изучены геноварианты PVB19, циркулирующие на территории Казахстана.

Получены новые сведения о распространении ПВИ на отдельных, географически удаленных друг от друга территориях: в Российской Федерации (Европейская часть Россия) и в Республиках Сербия (Восточная Европа) и Казахстан (Средняя Азия), в Гвинейской республике (Западная Африка). Впервые проведено сравнительное изучение распространения ПВИ среди населения отдельных стран в разных возрастных группах, определено соотношение серопозитивных PVB19 лиц мужского и женского пола. Показано, что формирование коллективного иммунитета PVB19 в разных регионах характеризуют как общие закономерности, так и различия, обусловленные социальными факторами.

Установлено, что в организованном коллективе (курсанты-военнослужащие) происходит активное формирование популяционного иммунитета за счет скрытой циркуляции вируса, что подтверждается выявлением лабораторных маркеров инфекции.

Получены новые сведения о частоте выявления маркеров ПВИ в группах риска – у больных онкологическими заболеваниями кроветворных органов и лиц, страдающих хронической анемией паразитарной этиологии. Установлено влияние инфицированности на течение и возможный прогноз основного заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана относительная гомогенность циркулирующих на территории Евразийского континента штаммов, принадлежащих одному геноварианту 1А; преобладание в обследованных популяциях субгенотипов 1А1 или 1А2, распределенных неравномерно на обширных территориях.

Установлена широкая распространенность ПВИ среди людей, проживающих в разных географических регионах, что демонстрирует ее убиквитарность и значимость.

Выявлена высокая вирусная нагрузка PVB19 в образцах плазмы крови лиц из организованного коллектива, создающая опасность передачи возбудителя ПВИ при гемотрансфузиях.

Достоверно установлено, что инфицирование парвовирусом В19 может ухудшать течение заболевания больных онкогематологического профиля после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, быть существенным фактором развития нейтро- и тромбоцитопений, фебрильных реакций на фоне посттрансплантационных нейтропений, замедлять восстановление количества эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови, нарушать приживание трансплантата, что показывает необходимость принятия мер, направленных на предупреждение передачи возбудителя по гемоконтактному механизму.

С высокой степенью достоверности доказано, что инфицирование парвовирусом В19 может отягощать течение малярии у детей, что позволяет обосновать необходимость проведения дифференциальной этиологической диагностики.

Для пациентов из групп риска разработаны алгоритмы лабораторной диагностики ПВИ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3-х глав результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 236 источников, в том числе 23 отечественных и 213 зарубежных, иллюстрирована 27 таблицами и 23 рисунками.

Общая характеристика диссертационной работы

Во введении представлено обоснование актуальности выбранной темы диссертационной работы, определены цель и вытекающие из нее задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературы посвящен подробному изложению современных представлений о строении парвовируса В19, структурно-функциональной организации его генома, географическом распределению генотипов PVB19, распространению и патогенезу парвовирусной инфекции, клиническим проявлениям и медицинской значимости ПВИ.

С 2014 года парвовирус В19 отнесен к семейству Parvovirinae роду Erythroparvovirus вид Primate erythroparvovirus 1. Парвовирус В19 представляет собой небольшой вирус без внешней оболочки имеющий икосаэдрический капсид, состоящий из двух типов белковых субъединиц. Диаметр вирионов составляет 23 – 26 нм. Молекулярная масса зрелой вирусной частицы составляет 5,6 МДа. Геном парвовируса В19 представлен небольшой линейной одноцепочечной ДНК (ssDNA) длиной 5596 нуклеотидов, фланкированной двумя идентичным концевыми

шпильками. Капсид парвовируса содержит 60 копий капсидных (VP) белков, которые объединяются в частицу, имеющую икосаэдрическую симметрию. PVB19 имеет выраженную тропность к эритроидным клеткам. Репликация PVB19 происходит преимущественно в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга. Основным рецептором PVB19 является P-антиген (гликофинголипидглобозид). PVB19 инфицирует и различные неэритроидные типы тканей и клеток: печеночную и синовиальную ткани, ткани миндалин и эндотелиальные клетки миокарда. В этих случаях наблюдается повышенная экспрессия генов, связанная с воспалением. Вирус PVB19 может использовать альтернативный путь проникновения в клетку путем комплексообразования с антителами.

Во второй части литературного обзора диссертант анализирует *географическое распределение генотипов PVB19*. На основе сравнения нуклеотидных последовательностей PVB19 подразделяется на три отдельных генотипа: 1, 2 и 3. Генотипы 1 и 3 представлены двумя подтипами: 1А и 1В, 3А и 3В. Среди штаммов PVB19 подтипа 1А было обнаружено четкое разделение на две группы, отличающиеся синонимичными мутациями, распределенными по всему геному, в связи с этим было предложено разделять подтип 1А на две группы 1А1 и 1А2.

По сведениям из литературных источников и проведенному анализу распространенности генотипов PVB19 прослеживается географическое ограничение распределения генотипов в мире, а наибольшее распространение имеет генотип 1. В зависимости от географического региона его распространенность в мире составляет 61,6 – 95,7%. Генотип 2 регистрируется в 0,4 – 36,7%, генотип 3 – 1,6 – 22,1%.

Далее автор подробно анализирует распространение и патогенез парвовирусной инфекции. ПВИ широко распространена во всем мире. Серологическим свидетельством перенесенной инфекции является наличие PVB19 вирусспецифических IgG-антител в крови. После перенесенной ПВИ сохраняется пожизненный иммунитет. Заражение PVB19, как правило, происходит в детском и подростковом возрасте от 5 до 15 лет. Однако в эпидемический процесс вовлечены и взрослые, не имеющие иммунитета к ПВИ. Для ПВИ характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Во время эпидемических вспышек распространение вируса среди серонегативных лиц происходит, как правило, в организованных коллективах.

Виремия PVB19 возникает через одну неделю после заражения и обычно длится около 5 дней с пиками вирусных титров в первые 2 дня. В ответ на инфекцию PVB19 развивается иммунный ответ. Считается, что гуморальный иммунный ответ наиболее важен для устранения и долгосрочной защиты от повторного заражения ПВИ.

PVB19 является облигатным патогенным вирусом человека и причиной многих заболеваний. Инфекция может быть связана с широким спектром патологий и клинических проявлений – от

бессимптомных доброкачественных форм, до угрожающих жизни состояний. Тяжесть заболевания зависит от возраста, иммунологического и гематологического статуса инфицированных людей. Продуктивная репликация PVB19 в костном мозге при острой инфекции ведет к гибели эритробластов, обуславливает виремию, ведущую к системному распространению вируса и может быть причиной поздних клинических проявлений. Кроме того, на этой стадии в крови присутствуют как вирус, так и специфические антитела. Предполагается, что патологические проявления так же могут вызываться и иммуноопосредованными воспалительными процессами.

Затем приводится характеристика *лабораторной диагностики* парвовирусной инфекции. Анализируется значение серологических и молекулярно-биологических методов выявления PVB19.

Завершая литературный обзор, автор обращает внимание, что в научной литературе отсутствуют данные по алгоритмам лабораторной диагностики ПВИ в группах риска (больные с иммунодефицитными состояниями, гематологические больные). Кроме того, остаются малоизученными такие вопросы, как распространение ПВИ в ряде стран Евразии и Африки, молекулярно-генетическая характеристика PVB19 и циркуляция генотипов парвовируса В19 на этих территориях. Кроме того, несмотря на очевидную медицинскую значимость, недостаточно изучено распространение ПВИ в группах риска.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования.

Всего исследовано 2885 образца сыворотки и/или плазмы крови. Образцы получены 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». Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Полученные образцы крови всех обследованных лиц были разделены на 8 групп и исследованы иммунологическими, вирусологическими и молекулярно-генетическими методами.

Выявление IgM- и IgG-антител к PVB19 осуществлялось методом ИФА, выявление ДНК и вирусной нагрузки ДНК PVB19 в периферической крови методом ПЦР. Осуществлено секвенирование PVB19. Всего выполнено 5467 исследований.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prism 5.0 (GraphPad Software Inc). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

В третьей главе автор описывает результаты собственных исследований по распространению парвовирусной инфекции в отдельных географических регионах среди условно здоровых лиц и проводит их обсуждение и анализ.

Лабораторные маркеры инфекции были выявлены во всех обследованных когортах населения Санкт-Петербурга, трудовых мигрантов из стран Средней Азии, жителей Республики Казахстан и Гвинейской республики. При этом была отмечена общая тенденция повышения уровня серопревалентности к PVB19 в старших возрастных группах, что коррелирует с данными других авторов. Вместе с тем были выявлены и существенные различия в формировании коллективного иммунитета к парвовирусу В19. Наибольшие показатели серопревалентности выявлены в городах Нур-Султане, Республика Казахстан ($65,2 \pm 2,17\%$) и Санкт-Петербурге ($62,1 \pm 2,72\%$) – городах с высокой плотностью населения, выраженными миграционными процессами; наименьшие – среди трудовых мигрантов из малонаселенных районов Узбекистана и Таджикистана ($47,4 \pm 4,68\%$). Промежуточное положение заняли показатели серопревалентности к PVB19, полученные в Гвинейской Республике ($53,9 \pm 2,78\%$) а также в Республике Сербия ($59,6 \pm 2,09\%$).

Высокие показатели серопревалентности регистрировали среди курсантов одного из военных училищ Санкт-Петербурга, где интенсивное формирование коллективного иммунитета к PVB19 ($85,2\%$ серопозитивных) регистрировали среди лиц 18 – 20 лет. Этот показатель существенно превышал показатель серопревалентности в той же возрастной группе условно здоровых жителей Санкт-Петербурга ($33,3\%$).

В последние годы имеет место тенденция распространения инфекционных заболеваний, обусловленная активными миграционными процессами. При этом сведения о циркуляции возбудителей тех или иных инфекций, в том числе ПВИ, в группе, трудовых мигрантов из стран Средней Азии отсутствуют.

Мигранты с низким уровнем популяционного иммунитета являются мишенью для инфицирования PVB19. Скудность проживания этих этнических общин, характерная для их пребывания в Санкт-Петербурге, может способствовать активному распространению инфекции.

Особенностью формирования коллективного иммунитета к PVB19 являются выявленные в ряде регионов различия в доле серопозитивных мужчин и женщин.

В Республике Казахстан (г. Нур-Султан) гуморальный иммунитет к PVB19 более интенсивно формировался среди мужчин молодого возраста, а именно 18 – 20 лет. В образцах крови женщин ДНК парвовируса В19 выявлялась несколько чаще, чем у мужчин ($19,1 \pm 3,50\%$ и $13,3 \pm 1,80\%$ соответственно). Очевидно, этот факт объясняется более тесным контактом женщин с детьми в семьях, образовательных, учебных и лечебных учреждениях.

Гендерные различия выявлены и в Гвинейской Республике. Напротив, в России и Республике Сербия не выявлено гендерных различий среди серопозитивных лиц ни в одной из возрастных

групп. Наличие гендерных различий при формировании коллективного иммунитета к PVB19 связано, видимо, с социокультурными особенностями той или иной страны.

Таким образом, показана активная циркуляция парвовируса В19. Вместе с тем, наличие серонегативных к PVB19 лиц во всех возрастных группах создает условия для распространения инфекции, в том числе и в группах риска.

Ранее было показано, что около 50% обследованных беременных женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, чувствительны к заражению PVB19. В Республике Казахстан не имеют защитных антител к PVB19 75% женщин 18 – 20 лет, больше половины женщин 21 – 30 лет и более трети женщин 31 – 40 лет. Это несет большие риски инфицирования во время беременности. В целом, в Санкт-Петербурге, Республиках Сербия и Казахстан, Гвинейской Республике более 50% женщин репродуктивного возраста не защищены от ПВИ.

Полученные результаты подтверждают актуальность парвовирусной инфекции не только для детей и подростков, но и для взрослых. А выявление ДНК-PVB19-положительных проб из образцов крови, полученных со всех изученных территорий, свидетельствует о повсеместной циркуляции парвовируса В19.

В четвертой главе автор приводит результаты определения лабораторных маркеров ПВИ в группах риска. Данный этап исследования был посвящен изучению влияния инфицирования PVB19 на течение и прогноз основного заболевания у онкогематологических больных (реципиенты крови и костного мозга), а также больных анемиями (паразитарная хроническая анемия).

На маркеры ПВИ лабораторно были обследованы 54 пациента НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой в возрасте 0,6 – 19 лет, которым выполнялась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Показана достаточно высокая частота выявления маркеров ПВИ в крови реципиентов алло-ТГСК. Серопревалентность к PVB19 составляла 68,5 – 80,4%, что более чем в 2 раза выше, чем среди здорового населения той же возрастной категории.

В 28,0 – 30,4% случаев у пациентов до и после алло-ТГСК обнаружена ДНК PVB. Наиболее отчетливо установлена зависимость между наличием ДНК PVB19 до алло-ТГСК и интенсивностью гуморального ответа через 60 суток после алло-ТГСК.

Медицинская значимость повышения уровня IgG к парвовирусу В19 для данной группы больных состояла в нарушении приживления трансплантата, которое, в целом, выявлялось чаще через 60 суток после алло-ТГСК. Полученные данные свидетельствуют о важности определения уровней IgG к PVB19 в динамике для прогнозирования возможной дисфункции трансплантата.

В целом, полученные в данной группе больных результаты доказывают, что инфицирование парвовирусом В19 может существенно отягощать течение основного заболевания у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Второй группой больных стали больные с хронической паразитарной анемией. Имеются данные, что тяжёлые формы анемии являются одной из главных причин детской смертности, составляя от 17 до 54% случаев. При инфицировании PVB19 больных малярией ситуация может осложняться в связи с тем, что PVB19 способен прерывать эритропоэз, усугубляя течение основного заболевания.

Плазма крови больных неосложненной и осложненной формами малярии была исследована на наличие ДНК PVB19. В группе с коинфицированием PVB19 и *P. falciparum* показатели осложнений и смертности оказались существенно выше и наблюдались у 40 из 55 пациентов. В группе больных малярией без ПВИ осложнения имели место у 99 из 261 больного. Таким образом, вероятность развития осложненного течения малярии при сочетанной инфекции достоверно выше, чем при отсутствии ПВИ.

У детей с онкогематологическими заболеваниями было выявлено отсутствие в образцах крови IgM-антител к PVB19. При этом обнаруживались специфические IgG-антитела к PVB19 и ДНК вируса, что свидетельствовало о наличии инфекционного процесса. В связи с этим возникла необходимость применения специальных алгоритмов лабораторного обследования больных из групп риска на маркеры ПВИ, отличающихся от общепринятых протоколов диагностики большинства инфекционных заболеваний, согласно которым наличие IgM-антител в клинических образцах трактуется как показатель острой инфекции и определяется в первую очередь.

Отдельный фрагмент настоящего исследования диссертант и посвящает разработке специальных алгоритмов обследования на ПВИ в группах риска с учетом особенностей развития и проявления инфекции в каждой группе.

Так, для пациентов онкогематологического профиля основанием обследования на ПВИ является процедура алло-ТГСК, которая планируется или проводится данному больному, а для больных малярией основополагающим фактором обследования является возраст больного, так как именно у детей младшего возраста коинфицирование малярийным плазмодием и парвовирусом B19 может явиться фатальным.

Использование предложенных алгоритмов диагностики ПВИ в группах риска может способствовать выявлению причин неблагоприятного развития основного заболевания, связанных с инфицированием PVB19, и своевременной коррекции применяемой терапии.

В пятой главе диссертант подробно рассматривает результаты молекулярно-генетической характеристики изолятов PVB19. Основанием для филогенетического анализа геновариантов парвовируса B19, изолированных в отдельных странах, послужило отсутствие достаточных сведений о распространении в обследуемых регионах генотипов PVB19.

Для выявления и типирования PVB19 при низких концентрациях был разработан способ выявления в биологическом материале ДНК в низкокопийных образцах плазмы. Прототипом

явился «Способ выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе двухэтапной ПЦР» (патент №2016144898 РФ, заявление от 15.11.2016). В исследование были включены 30 изолятов PVB19, выделенные в период 2012 – 2020 гг. в России (СЗФО), Республиках Сербия и Казахстан (г. Нур-Султан). Нуклеотидные последовательности девяти изолятов PVB9, полученных в СЗФО РФ, депонированы в международную базу данных GenBank и отнесены к генотипу 1 субтипу 1А. При филогенетическом анализе 12 образцов, выделенных на территории Республики Казахстан, было показано, что все проанализированные изоляты так же принадлежат к генотипу 1А. При этом 11 изолятов (91,7%) относятся к подгруппе 1А1 и 1 изолят (8,3%) – к подгруппе 1А2.

По результатам анализа изолятов, полученных на территории Республики Сербия, установлено, что все девять последовательностей так же принадлежат к генотипу 1А и разделяются на две подгруппы: семь изолятов (77,8%) отнесены к подгруппе 1А2, два изолята – к подгруппе 1А1.

Выявление близких по нуклеотидному составу изолятов в пределах субтипа на территориях из разных географических регионов может означать общее происхождение изолятов, а также свидетельствовать об общих путях передачи, связанных с развитием культурно-экономических связей и взаимодействий.

Заключение, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, полностью отражают полученные данные и логично вытекают из результатов работы.

Диссертация И.В. Хамитовой изложена на современном научно-методическом уровне, легко читается, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, аккуратно оформлена. Все результаты, полученные автором, базируются на современных методах исследований.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. Выполненное диссертационное исследование заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертация Хамитовой Ирины Викторовны на тему: «Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции и молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19 в отдельных географических регионах», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Лаврентьевой Ирины Николаевны и доктора биологических наук Семенова Александра Владимировича, и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по изучению молекулярно-генетических особенностей возбудителя парвовирусной инфекции (ПВИ) парвовируса В19 (PVB19) и его распространению среди здоровых лиц и в группах риска разных

географических регионов (Европа, Средняя Азия, Западная Африка), а также разработке и обоснованию алгоритмов лабораторной диагностики ПВИ для пациентов из групп риска.

Диссертация имеет научную ценность и практическую значимость для вирусологов, эпидемиологов, специалистов клинической лабораторной диагностики и лабораторной генетики, терапевтов и врачей-гематологов.

По актуальности, научной новизне, теоретической значимости, методическому уровню, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа Хамитовой И.В. на тему «Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции и молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19 в отдельных географических регионах» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика».

Официальный оппонент, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор,
профессор кафедры клинической лабораторной диагностики
с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения РФ

Карпищенко Анатолий Иванович

Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8.
Телефон: (812) 338-78-95; e-mail: info@1spbgnu.ru

«24» марта 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.И. Карпищенко заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Подпись руки заверяю: <i>Беженарь В.Ф.</i>
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва
<i>24</i> <i>03</i> <i>2021</i> г.