

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры микробиологии  
ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Министерства обороны РФ Малышева Владимира Васильевича  
на диссертацию Потемкина Ильи Александровича «Циркуляция вируса  
гепатита Е на территориях с разной степенью эндемичности в Российской  
Федерации», представленную в совет Д 001.043.01 при Федеральном  
государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский  
институт гриппа им. А.А. Смородинцева»  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 03.02.02 - вирусология

### Актуальность темы

Гепатит Е является одной из глобальных проблем здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения сообщает о 20 млн. случаев инфицирования вирусом гепатита Е (ВГЕ) ежегодно, из них 3,3 млн. протекают с симптомами болезни, а 56 600 заканчиваются смертью. Считается, что ГЕ имеет две формы, которые определяются генотипом вируса. На сегодняшний день идентифицировано восемь генотипов ВГЕ, причем генотипы 3, 4, 7 и 8 способны передаваться человеку от животных. ВГЕ-инфекция, вызываемая генотипами 1 и 2 ВГЕ, широко распространена в развивающихся странах Азии и Африки. Эта форма инфекции является антропонозом, передаётся фекально-орально, преимущественно через контаминированную воду, вызывает крупные вспышки и спорадические случаи заболевания и не встречается в странах умеренного климата (за исключением завозных случаев). Инфекция, вызываемая генотипами 3 и 4 ВГЕ, относительно широко распространена в странах умеренного климата, является антропозоонозом. Генотипы ВГЕ 3 и 4 встречаются у нескольких видов животных (дикие и домашние свиньи, кролики, олени), при этом считается, что домашние свиньи являются основным резервуаром инфекции в промышленно развитых странах. Заражение людей связано с употреблением в пищу недостаточно термически обработанной свинины, печени оленей, а также моллюсков, концентрирующих в себе ВГЕ из воды. Эта форма инфекции, по-видимому, часто протекает бессимптомно, что ведёт к формированию анamnестических антител (анти-ВГЕ IgG) у большого числа лиц без острого гепатита в анамнезе. Однако до сих пор не было данных, свидетельствующих о длительности сохранения анти-ВГЕ после перенесенной инфекции.

Особый интерес представляют отдельные территории в неэндемичных по гепатиту Е регионах, где регистрируется повышенная заболеваемость и отмечается интенсивная циркуляция ВГЕ. В Российской Федерации с 2013г. заболеваемость ВГЕ внесена в официальные статистические формы учета и отчетности. Согласно данным официальной статистики в России высокие

показатели заболеваемости ВГЕ отмечаются на территории Владимирской области, Курской, Кировской, Белгородской и др. Такие территории представляют особый интерес в плане изучения причин распространения, формирования очагов заболеваемости. В нашей стране остается достаточно не изученных аспектов, связанных с ГЕ, нет полных данных по распространению ВГЕ среди некоторых когорт (дети, доноры, персонал, контактировавший с резервуаром инфекции (свиньями)).

**Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов** не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением широкого спектра методов: серологических, молекулярно-генетических, филогенетические, филодинамические, статистические. Все исследования грамотно запланированы, полученные результаты подвергнуты статистической обработке.

Автором проанализировано 8871 образцов сыворотки крови от людей, более 526 образцов фекалий свиней, 10 образцов сточных вод.

Основные результаты диссертационной работы отражены в 9 научных работах, все они в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов на соискание ученой степени кандидата наук; доложены на конференциях.

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы логично вытекают из поставленных задач и результатов проведенных исследований. Автор лично участвовал в планировании и получении результатов на всех этапах диссертационной работы.

**Научная новизна диссертационной работы** заключается в том, что автор впервые, на основании данных серологического скрининга, подтвердил существование анклава по ВГЕ-инфекции на территории РФ – Белгородской области, где частота выявления анти-ВГЕ IgG и IgM в общей популяции значительно превышает аналогичные показатели в других регионах страны, определил какова распространенность маркеров ГЕ среди доноров крови в РФ. Автором впервые показано, что ВГЕ-инфекция встречается среди детей на территории РФ и протекает, по-видимому, в большинстве случаев бессимптомно. Также впервые продемонстрировано, что иммуносупрессия является фактором повышенного риска инфицирования детей ВГЕ, а также получены данные о широкой распространенности анти-ВГЕ среди лиц старшего возраста в РФ.

Автор продемонстрировал, что анamnестические анти-ВГЕ IgG могут сохраняться длительное время, несколько десятков лет, после перенесённой инфекции, однако значительная доля лиц может терять детектируемые анти-ВГЕ IgG в течение 20-30 лет.

Впервые показано, что нуклеотидные последовательности ВГЕ генотипа 3, выделенные на территории анклава по гепатиту E от заболевших людей, инфицированных свиней и из сточных вод свиноферм, обладают

высокой степенью сходства (более 95%), что подтверждает зоонозную природу заболевания у людей. Кроме того, автор впервые продемонстрировал широкую распространенность инфекции и стабильную циркуляцию одного варианта ВГЕ субгенотипа 3e на одной и той же ферме на протяжении 5 лет.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные И.А. Потемкиным в ходе выполнения исследования данные вносят существенный вклад в понимание особенностей эпидемического процесса гепатита Е в различных регионах РФ. Важным результатом работы является выявление маркеров гепатита Е среди первичных доноров крови. Существование в РФ таких регионов, как Белгородская область, где более 5% первичных доноров крови имеют анти-ВГЕ класса IgM, указывает на актуальность ВГЕ-инфекции для отечественного здравоохранения и, в том числе, для службы крови. Выявление анти-ВГЕ IgM среди пожилых лиц свидетельствует о сохранении циркуляции вируса в старших возрастных группах, продемонстрирована важность определения РНК ВГЕ для диагностики гепатита Е, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Повышенная частота выявления антител к ВГЕ у работников свиноферм свидетельствует о том, что контакт со свиньями является значимым фактором риска инфицирования ВГЕ. Автором установлено, что свиноводство является основным фактором, приведшим к формированию анклава по гепатиту Е на территории Белгородской области.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану и соответствует требованиям ГОСТ Р7.011-2011. Диссертация содержит следующие разделы: «Введение», «Список сокращений», «Обзор литературы», «Материалы исследования», «Методы исследования», «Результаты» (составляют одну главу, включающую 6 разделов), «Обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы» (включает 10 отечественных и 118 зарубежных источников). Работа изложена на 91 странице текста и содержит 9 таблиц и 14 рисунков.

Во введении описаны актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы основные цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор описывает вирус гепатита Е, структуры вириона и генома, а также жизненный цикл ВГЕ. Далее представлено описание генотипического разнообразия и классификации ВГЕ, патогенез и клинические проявления гепатита Е. В последней части литературного обзора подробно описаны эпидемиология гепатита Е, его распространение на эндемичных территориях и циркуляция ВГЕ на территории РФ.

В разделах «Материалы исследования» и «Методы исследования» автор достаточно полно описывает выборку изучаемых образцов и все

использованные в ходе выполнения работы экспериментальные методы исследования. Материалы исследования описаны в соответствии с поставленными задачами. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием самых современных подходов. Качественность и достоверность полученных научных результатов не вызывают сомнения и определены большой выборкой, представленных материалов, а также использованием современных методов исследований.

Раздел «Результаты» состоит из одной главы, включающей шесть самостоятельных разделов, в которых описываются поставленные автором эксперименты, полученные результаты и их анализ.

Первый раздел посвящен распространённости маркеров ВГЕ-инфекции среди доноров крови на территориях Московской и Белгородской областей. Во втором разделе представлены результаты изучения длительности сохранения антител к ВГЕ. Третий раздел посвящен изучению распространения маркеров ВГЕ среди детей на территории России. Результаты изучения распространённости маркеров инфицирования ВГЕ среди условно здорового населения Белгородской области описаны в четвертом разделе. Данные по выявлению маркеров ВГЕ у свиноводов даны в пятом разделе. Шестой раздел раскрывает данные по циркуляции ВГЕ среди поголовья домашних свиней в Белгородской области.

В целом, проведенное исследование логично продумано и тщательно выполнено. В ходе работы выявлена неравномерность циркуляции ВГЕ на территории РФ и доказано, что на территории РФ есть регион со средней эндемичностью в отношении гепатита Е. Таким регионом является Белгородская область, являющейся центром свиноводства. Здесь средние показатели частоты выявления анти-ВГЕ IgG среди условно здорового населения составили 16,4%, среди первичных доноров крови - 10,0%, что в несколько раз превышает аналогичные показатели в других регионах РФ. Именно свиноводство является основным фактором формирования эндемичного региона на территории Белгородской области, что было доказано с помощью филогенетического анализа последовательностей ВГЕ, которые были выделены от работников свиноферм, от свиней, а также из проб сточных вод.

Была изучена частота выявления анти-ВГЕ класса IgM среди первичных доноров крови. В зависимости от региона, она составляет от 2,8% до 4,5%. Эти данные указывает на актуальность ВГЕ-инфекции для отечественной службы крови.

В работе было показано сохранение циркуляции ВГЕ среди пожилых лиц, о чем свидетельствует частота выявления анти-ВГЕ IgM в этой группе, соответствующая уровню данного показателя в остальных возрастных группах. Анти-ВГЕ IgG достоверно чаще выявляются у лиц старше 60 лет по сравнению с более молодым населением (18,0%-27,8% и 4,5%-10,0% соответственно).

Изучение иммуноструктуры детского населения РФ в отношении ГЕ, показало, что в большинстве случаев в детском возрасте ВГЕ-инфекция

протекает бессимптомно, а иммуносупрессия является фактором повышенного риска инфицирования детей ВГЕ.

Также в работе показано, что анти-ВГЕ IgG могут сохраняться длительное время, несколько десятков лет, после перенесенной инфекции, однако значительная доля лиц может терять детектируемые анти-ВГЕ IgG в течение 20-30 лет.

Раздел "Обсуждение полученных результатов" посвящен подробному анализу представленных результатов, их сопоставлению с литературными данными по распространенности ВГЕ в РФ и различных регионах мира, действующими алгоритмами диагностики гепатита E, что дает полное представление об актуальности диссертационного исследования и его значимости для практического здравоохранения и фундаментальной науки.

Выводы диссертационного исследования Потемкина И.А. полностью соответствуют поставленным цели и задачам, что свидетельствует о законченности работы.

### **Замечания и вопросы для обсуждения**

Отдельные грамматические и стилистические ошибки не умаляют значимости диссертационного исследования. В тоже время имеются вопросы:

1. Можно ли использовать сыворотку или иммуноглобулин, полученный от переболевших гепатитом E, для экстренной профилактики инфекции декретированного контингента в гиперэндемичных очагах?
2. С чем связано небольшое количество исследованных проб сточных вод (10 проб) на присутствие маркёров ВГЕ из свиноводческих хозяйств, ведь оценка сезонной контаминации необеззараженных стоков может иметь и эпидемиологическую, и эпизоотологическую значимость?
3. Почему в диссертационном исследовании не использовали метод электронной микроскопии, тогда можно было бы иметь информацию о состоянии ВГЕ в исследуемом материале?

### **Заключение**

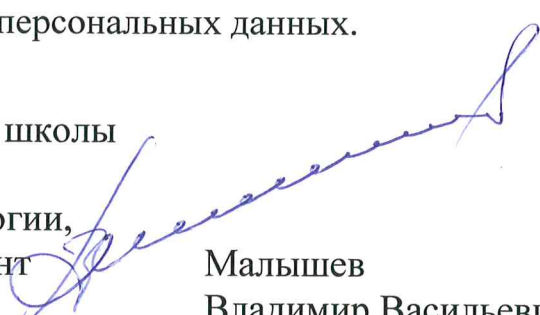
Диссертационное исследование Потемкина И.А. на тему: «Циркуляция вируса гепатита E на территориях с разной степенью эндемичности в Российской Федерации», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 - вирусология является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, имеющей не только фундаментальное, но и большое практическое значение.

По актуальности темы, объему исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных

результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменением Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Потемкин Илья Александрович, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Даю согласие на обработку персональных данных.

Заслуженный работник высшей школы  
Российской Федерации  
профессор кафедры микробиологии,  
доктор медицинских наук, доцент

  
Малышев  
Владимир Васильевич

Специальность, по которой официальным  
оппонентом защищена диссертация:  
14.00.30 – эпидемиология

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская  
академия имени С.М. Кирова  
Министерства обороны  
Российской Федерации  
Почтовый адрес: ул. Академика Лебедева,  
д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044  
e-mail: vladmal\_spb@list.ru  
тел. +7 (812) 299 34 65  
«27» января 2021 г.

Подпись профессора кафедры микробиологии  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
доктора медицинских наук, доцента  
Малышева Владимира Васильевича

«Заверяю»  
Заместитель начальника отдела кадров  
Военно-медицинской академии  
майор  П. Миличенко

«    » \_\_\_\_\_ 2021 г.

