

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козловой Алины Александровны «Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Особенностью современной эпидемиологической обстановки в мире является не только активизация многих инфекционных заболеваний, но и возникновение очагов новых и возвращающихся инфекций бактериальной и вирусной природы. Проблема лихорадки Западного Нила (ЛЗН) в настоящее время остается актуальной в связи с постоянным расширением ареала этой инфекции, возникновением и масштабами эпидемий и эпизоотий, тяжестью клинических проявлений с преобладанием поражений центральной нервной системы, высокой летальностью, отсутствием этиотропных средств лечения. Вспышки и эпидемии ЛЗН, и даже единичные случаи заболеваний рассматриваются Международными медико-санитарными правилами ВОЗ (2005) как чрезвычайная ситуация здравоохранения международного масштаба. Сезонные миграции птиц способствуют трансконтинентальному переносу ВЛЗН. Данные серологического мониторинга лихорадки Западного Нила свидетельствуют о наличии иммунной прослойки к вирусу ЗН среди населения в ряде субъектов Российской Федерации, в том числе в тех, где не зарегистрирована заболеваемость [Колобухина Л.В., Львов Д.К., 2008; Онищенко Г.Г. и др., 2011 и др.].

Научная новизна диссертационной работы Козловой А.А. заключается в проведении широких сероэпидемиологических исследований, направленных на изучение ареала вируса ЗН на территориях Европейской части России с применением методов ИФА-IgG, ИФА-IgM и РН. Впервые полученные данные в сочетании со статистикой заболеваемости позволили сформулировать вывод об активности очагов ЛЗН в Южном, Северо-Кавказском, Приволжском, Центральном округах (лесостепная зона и Тульская область). Вместе с тем, отрицательные результаты обследования сывороток доноров из Калужской, Рязанской, Московской, Тверской, Вологодской и Ульяновской областей и Татарстана, позволили установить, что современная северная граница ареала вируса Западного Нила находится на широте Тульской области.

Однако выявление положительных тестов на ЛЗН методами ИФА и РН при исследовании сывороток крови у 132 больных острыми сезонными лихорадочными заболеваниями среди жителей Тульской области свидетельствует о продвижения границ циркуляции вируса ЗН в северном направлении.

Полученные данные по обследованию сывороток крови больных ЛЗН на специфические IgM, IgG и нейтрализующие антитела в течение 3-18 дней заболевания и в период поздней реконвалесценции расширяют сведения о динамике гуморального иммунитета и подтверждают адекватность принятой в РФ тактики серологической диагностики ЛЗН, основанной на применении метода ИФА-IgM, а ИФА-IgG и РН для проведения сероэпидемиологических исследований.

Кроме того, в результате вирусологического обследования клинических материалов, собранных от лихорадящих больных после посещения других регионов мира, эндемичных по ЛЗН, были выделены и идентифицированы такие возбудители как вирус ЗН, вирус ККГЛ, вирус Денге, вирус Зика и вирус Чикунгунья, что определяет необходимость проведения специфической лабораторной диагностики с целью дифференциальной диагностики арбовирусных инфекций. Полученные результаты могут быть использованы при подготовке рекомендаций по мониторингу территорий с целью выявления (или отсутствия) циркуляции вируса ЗН.

Результаты работы нашли отражение в 5 статьях, опубликованных в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований, доложены на 4-х научно-практических конференциях.

Поставленная соискателем цель исследования была достигнута, о чем свидетельствуют полученные выводы.

В целом, настоящее исследование является научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи – определение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России, а также выявлены методологические особенности вирусологической диагностики ЛЗН и других арбовирусных заболеваний у пациентов с лихорадочным синдромом, особенно с отягощенным эпидемиологическим анамнезом

(посещение эндемичных территорий). Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Таким образом, диссертация отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.) на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а сам соискатель Козлова Алина Александровна достойна присвоения ей искомой степени.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.130.03.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный медицинский университет» Минздрава России
Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук

В.Н. Городин



Власов

ОТЗЫВ

Платонова Александра Евгеньевича

**на автореферат диссертации Козловой Алины Александровны
«Изучение ареала вируса Западного Нила в европейской части
России», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.**

Автореферат выполнен по стандартному плану, содержит все требуемые разделы и в полной мере описывает основное содержание диссертации, что позволяет отметить следующие достоинства работы.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – острое трансмиссивное заболевание, которое может протекать в форме менингита и менингоэнцефалита и приводить к летальному исходу. ЛЗН обычно встречается практически повсеместно в регионах жаркого или умеренного климата Северного полушария. Начиная с 1999 г. в Российской Федерации ежегодно регистрируются заболевания ЛЗН и сохраняется высокая активность природных очагов. Поэтому определение современного ареала распространения вируса Западного Нила (ЗН) безусловно является важной и актуальной задачей. Цели данной диссертации - изучение ареала вируса ЗН на территории Европейской части РФ по данным серологических исследований и решение ряда методических и технических проблем, возникающих при популяционном изучении сывороток крови, а также вирусологическая диагностика клинических случаев ЛЗН и других арбовирусных заболеваний.

Поставленные задачи адекватны целям исследования и были полностью решены в его ходе.

Достоверность результатов определяется комплексным подходом к проведению исследований, включающим как классические серологические, вирусологические и эпидемиологические методы, так и статистический анализ. Выводы и ключевые положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов. По теме диссертации

опубликовано 5 статей в рецензируемом журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни», рекомендованном ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований.

С участием диссертанта разработан и зарегистрирован в РФ набор реагентов для дифференциального определения IgM-антител к вирусам Зика, денге, ЗН и Чикунгунья методом ИФА, 8 новых штаммов арбовирусов депонированы в Госколлекции вирусов.

Как с теоретической, так и с практической точки зрения важно, что ранжирование регионов Европейской части РФ по проценту населения, имеющего антитела к вирусу ЗН, в целом совпадают с ранжированием регионов по выявляемости клинических случаев ЛЗН по данным Роспотребнадзора. Ясно обрисовываются регионы, где давно существуют активные природные очаги ЛЗН – Астраханская область с 1960-х годов, как минимум с 1997 г. – Волгоградская и Ростовская области, Краснодарский край. Есть регионы, где устойчивые природные очаги ЛЗН предположительно возникли после 2010 или 2012 годов (которые характеризовались особо жарким летом) – Воронежская, Липецкая, Саратовская, Самарская области, а также, возможно, Тульская и Тамбовская области и даже (исходя из заболеваемости ЛЗН и сходности экологических и климатических условий) Курская и Калужская области. Заболеваемость ЛЗН в этих регионах практически отсутствует в годы с морозной зимой, холодным и дождливым летом (например, в 2014, 2015 и 2017 гг.). Наконец, есть регионы, где антитела к вирусу ЗН не были найдены, а случаи ЛЗН были единичны (вероятнее всего – завозные) или отсутствовали в 2005-2019 гг. – Москва и Московская область, Ульяновская, Тверская и Вологодская области, республика Татарстан; при этом экологические и климатические условия в этих регионах в целом неблагоприятны для распространения вируса ЗН. Продолжение исследований, подобных работе А.А. Козловой с соавторами, позволит сфокусировать и оптимизировать профилактические и лечебные мероприятия по борьбе с ЛЗН.

Именно в силу важности рассматриваемого исследования и значимости полученных в нем результатов хотелось бы указать на некоторые неточности автореферата. Цель этого рассмотрения не в том, чтобы в какой-либо мере снизить высокую оценку работы, но в том, чтобы помочь автору избежать этих неточностей при подготовке дальнейших публикаций.

Липецкая область в Таблице 4 почему-то отсутствует. Зато примечание относится к данным, полученным в Рязанской области, которые не представлены в этой таблице (точнее, оказались в заголовке).

А.А. Козлова совершенно справедливо замечает (стр. 19): «Данные отечественных и иностранных авторов по вопросу персистенции IgM антител у реконвалесцентов, перенесших ЛЗН, разноречивы», и на стр.21 дает этому обстоятельству подробное и убедительное объяснение. Но я бы дополнительно обратил внимание читателей, что у двух из 26 переболевших ЛЗН в 2013 г. (№ 2 и № 8) анамнестические IgM антитела сохранялись и через 285 дней, в 2014 г. (равно как и IgG антитела, и положительная реакция нейтрализации). Поэтому согласно современным стандартам диагностики ЛЗН в РФ, если бы эти больные были впервые обследованы в 2014 г., им был бы поставлен диагноз острой инфекции ЛЗН (возможно, в бессимптомной форме). Поэтому представляется целесообразным, как и при диагностике клещевого вирусного энцефалита, измерять IgM и IgG антитела в динамике (через 7-10 дней после первого анализа).

Также на стр. 19 А.А. Козлова пишет: «В случае ЛЗН по причине короткого периода вирусемии методы выделения вируса, а также обнаружения вирусной РНК в крови или ликворе обладают ограниченной эффективностью». Это не совсем верно, поскольку, по данным

специалистов ЦНИИ эпидемиологии, РНК вируса ЗН может быть обнаружена в крови и/или моче на 10-14 день после заболевания. Поэтому не стоит отказываться от ПЦР диагностики на поздних стадиях ЛЗН, хотя получение культуры вируса из образцов, взятых в эти дни, действительно весьма маловероятно.

В таблице 5 и на стр. 10 неискушенного читателя может дезориентировать отнесение регионов к ландшафтным зонам. Безусловно, Астраханская область относится к полупустынным и пустынным зонам. Но инфицирование людей вирусом ЗН, переносимым комарами, преимущественно рода *Culex*, происходит не в полупустыне и, тем более, не в пустыне! Ему благоприятствуют «влажные» внутризональные ландшафты, такие как дельта реки Волга и Волго-Ахтубинская пойма. В Тульской области к зоне широколиственных лесов формально относят западные, северные и северо-восточные районы, к зоне лесостепи — южные и восточные районы области. Но более того, по данным дистанционного зондирования Земли из космоса, большую часть территории Тульской области занимают луга (50%) и земли, используемые в сельском хозяйстве (еще 30%). Что касается Москвы, её можно было поместить внутри зоны южно-таежных и лиственных лесов во времена Ивана Калиты. Сейчас это – «асфальтовая и бетонная зона».

Автореферат диссертации Козловой Алины Александровны «Изучение ареала вируса Западного Нила в европейской части России» отвечает пункту 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Научные положения диссертации соответствуют п/п 8, 9, 10 формулы специальности 03.02.02 – вирусология (биологические науки).

Исходя из представленных в автореферате сведений, можно сделать заключение о том, что диссертация написана на высоком методическом уровне, является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п.9 «Положения

о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций

Федерального бюджетного учреждения науки

"Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии"

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

(111123, Москва, Новогиреевская, дом 3а)

<http://www.crie.ru/>, тел. +7(495) 672-10-69,

Тел.: 8 (495) 974-96-46 (рабочий) 8 903 755 9601 (сотовый)

e-mail: platonov@pcr.ru

21 января 2021 г.

Платонов Александр Евгеньевич

Подпись *А. Е. Платонова*
завершено
Ученый секретарь *П. С. Давыдов*
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козловой Алины Александровны
«Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.02.02 – вирусология

Проблема лихорадки Западного Нила (ЛЗН) актуальна для многих стран мира, в том числе и для Российской Федерации, на территории которой вирус Западного Нила впервые был изолирован в 1963 г. в Астраханской области. В последние десятилетия значимость этой инфекционной болезни возрастает в связи с расширением ареала, высокой экологической пластичностью возбудителя, поливекторностью и полигостальностью природных очагов ЛЗН, что способствует обострению эпидемиологической ситуации в различных регионах страны. Это определяет актуальность диссертационной работы, цель которой заключалась в изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России по данным серологических исследований.

Приведённые результаты исследования и выводы свидетельствуют о том, что автор полностью справился с поставленной целью и запланированным объёмом работы. Автором, с использованием методов ИФА и реакции нейтрализации (РН), изучены сыворотки крови доноров, проживающих на территории Европейской части Российской Федерации, и показано, что современная северная граница распространения ЛЗН находится на широте Тульской области. Убедительным доказательством этого служит и верификация 4 случаев ЛЗН в Тульской области.

А.А. Козловой проведены сравнительные исследования с помощью методов ИФА и РН сывороток крови больных ЛЗН, собранных на 3–18 день от начала заболевания и в период реконвалесценции, в результате которых подтверждены данные о динамике гуморального иммунитета при ЛЗН, а также диагностическая эффективность используемых методов для диагностики ЛЗН (ИФА-IgM) и для сероэпидемиологических исследований (ИФА-IgG и РН).

Большой интерес вызывает раздел работы, посвященный выделению штаммов арбовирусов из клинического материала, собранного от лихорадящих больных из Астраханской области и вернувшихся из тропических стран, что свидетельствует о неснижающемся риске завоза инфекционных болезней на территорию страны и пополняет базу штаммов вирусов, которые могут быть использованы для филогенетических исследований и разработки диагностических препаратов.

В ходе работы автором получены новые данные, представляющие не только научный интерес, но имеющие практическое значение. Материалы научных исследований включены в курс лекций «Арбовирусы и арбовирусные инфекции» на кафедре инфектологии и вирусологии ИПО ФГАО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», а

также внедрены в схему специфической диагностики острых лихорадочных заболеваний неясной этиологии в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Материалы диссертации представлены и обсуждены на 6 конференциях, совещаниях и заседаниях различного уровня. Основные материалы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, нашли отражение в 5 печатных работах, опубликованных в изданиях, входящих в Перечень ВАК Российской Федерации.

Автореферат написан в соответствии с общепринятыми требованиями, содержит табличный материал, отражающий основные результаты исследований. Положения, выносимые на защиту, обоснованы полученными данными, а выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Сказанное позволяет заключить, что диссертация Козловой Алины Александровны «Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России» по актуальности, новизне, практической значимости полученных результатов, уровню и объёму выполненных исследований полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», соответствует паспорту специальности 03.02.02 – вирусология, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по заявленной специальности.

Доктор биологических наук,
Заместитель директора
по научной и экспериментальной работе
ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора
Светлана Анатольевна Щербакова _____

Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Российский научно-исследовательский противочумный
институт «Микроб»» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
410005, г. Саратов, ул. Университетская, д.46
Тел (845)-2-51-52-11, Факс (845)-2-51-52-12
E-mail: rusrap1@microbe.ru

Подпись Щербаковой С.А. заверяю

Начальник отдела кадров
ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора О.В. Шумигой

22.01.2021 г.



ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации Козловой Алины Александровны «Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

Представленный на отзыв автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации Козловой А.А., посвященной изучению ареала вируса Западного Нила в Европейской части России

Актуальность проведенных автором исследований определяется: широким географическим распространением и высокой активностью циркуляции вируса Западного Нила на эндемичных территориях; выраженной патогенностью для человека; ограниченностью данных по распространенности вируса на неэндемичных территориях.

В задачи исследования входило обследование сывороток крови населения, проживающего в различных зонах Европейской части РФ; серологическая диагностика случаев ЛЗН на благополучных территориях; изучение динамики специфических иммуноглобулинов и нейтрализующих антител у больных и реконвалесцентов; вирусологическое обследование больных острыми лихорадочными заболеваниями неясной этиологии.

Работа выполнена на большом экспериментальном материале, высоком методическом уровне с применением современных методов молекулярной биологии, вирусологии и иммунологии.

Научная новизна работы состоит в том, что с использованием большого количества проб сыворотки крови, собранных с территорий 17 регионов России и с применением трех альтернативных методов (ИФА-IgG, ИФА-IgM и реакции нейтрализации) была установлена циркуляция вируса ЗН в Южном, Северо-Кавказском, Приволжском, Центральном округах (лесостепная зона и Тульская область). Результаты обследования сывороток доноров из Калужской, Рязанской, Московской, Тверской, Вологодской и Ульяновской областей и Республики Татарстан, оказались отрицательными, что позволило установить северную границу ареала вируса Западного Нила на широте Тульской области.

Циркуляция вируса ЗН в Тульской области доказывается также результатами обследования методами ИФА и РН сывороток крови 132 больных

острыми сезонными лихорадочными заболеваниями, по результатам которых были впервые выявлены 4 случая ЛЗН.

Данные, полученные при обследовании сывороток крови реконвалесцентов подтверждают адекватность принятой в РФ тактики серологической диагностики ЛЗН, основанной на применении метода ИФА-IgM и целесообразность использования ИФА-IgG и РН для проведения сероэпидемиологических исследований.

В результате вирусологического обследования клинических материалов собранных от лихорадящих больных в Астраханской области и пациентов возвратившихся в Москву после посещения других регионов мира, эндемичных по ЛЗН, выделены и идентифицированы штаммы вирусов ЗН, ККГЛ, денге Зика и Чикунгунья. В дальнейшем, выделенные штаммы могут быть использованы для создания диагностических тест-систем и проведения филогенетических исследований. Соискатель является соавтором удостоверений о депонировании выделенных штаммов в Государственной коллекции вирусов и Генбанке (Genbank).

В ходе выполнения диссертационной работы автором разработан и зарегистрирован набор реагентов для дифференциального определения IgM-антител к вирусам Зика, денге, Западного Нила и Чикунгунья, что является несомненно важным практическим аспектом работы.

Таким образом, все поставленные диссертантом задачи полностью решены; выводы, сделанные автором, вполне обоснованы. Полученные результаты представляют несомненный научный и практический интерес. Работа Козловой А. А. является законченным самостоятельным исследованием, отвечающим требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Заведующий лабораторией диагностики
вирусных инфекций I-II групп патогенности
ФКУЗ «Противочумный центр»

Роспотребнадзора


(127490, г. Москва, ул. Мусоргского, д. 4

Тел.:(499)202-99-34, E-mail: protivochym@nln.ru)

к.м.н., д.б.н.,

Ю. Н. Хомяков

подпись Козловой Ю.Ч.
заверено Смирнова С.В. по кадрам



20.01.2021 г.

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Козловой Алины Александровны
на тему: «Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части
России», представленной на соискание ученой степени кандидата биологи-
ческих наук по специальности 03.02.02 - вирусология

В настоящее время в мире продолжает сохраняться напряженная ситу-
ация по лихорадке Западного Нила (ЛЗН). Начиная с середины 1990-х годов,
вспышки данного заболевания регистрировались как в странах Западного,
так и Восточного полушарий, включая территорию Российской Федерации,
характеризовались большой долей менингитов и менингоэнцефалитов, а
также высокой летальностью.

На сегодняшний день можно констатировать, что наряду с Крымской-
Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ), клещевым энцефалитом (КЭ) и
геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), лихорадка За-
падного Нила является эндемичной для России.

Потепление климата и значительное расширение видового спектра но-
сителей и переносчиков возбудителя ЛЗН в сочетании с их естественной ми-
грацией определяют рост данного заболевания, что, соответственно,
обуславливают необходимость проведения мониторинга циркуляции вируса
ЗН в эндемичных регионах страны и сопредельных территориях с целью
определения современного ареала ЛЗН. Учитывая вышесказанное, актуаль-
ность представленной работы по данному научному направлению, в первую
очередь, серологических исследований, не вызывает сомнений.

Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной
цели и включают получение более обширных данных о динамике специфи-
ческих IgM, IgG и нейтрализующих антител у больных ЛЗН и реконвалес-
центов, проживающих на территориях различных ландшафтно-
климатических зон Европейской части России.

В процессе выполнения работы автором проведены широкие сероэпидемиологические исследования, направленные на изучение ареала вируса ЗН на территориях Европейской части Российской Федерации. Показано, что современная северная граница ареала вируса Западного Нила находится на широте Тульской области РФ. Результаты обследования сывороток доноров из Калужской, Рязанской, Московской, Тверской, Вологодской и Ульяновской областей и Татарстана оказались отрицательными. Ранее по результатам Референс центра по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила (ФКУЗ Волгоградский НИПЧИ Роспотребнадзора) в вышеуказанных регионах регистрировались единичные случаи заболевания и обнаружения возбудителя в объектах внешней среды.

Несомненную практическую значимость представляют полученные в работе данные, подтверждающие адекватный алгоритм принятой в РФ серологической диагностики ЛЗН, основанной на применении метода ИФА-IgM, а ИФА-IgG и РН для проведения сероэпидемиологических исследований.

Бесспорным украшением работы является разработанный набор реагентов для дифференциального определения IgM к вирусам Зика, денге, ЗН и Чикунгунья методом ИФА «ИФА-IgM Зика, денге, ЗН, Чикунгунья».

Материалы диссертации прошли широкую апробацию на различных конференциях, совещаниях и заседаниях, включая Проблемную комиссию РАМН «Арбовирусы и другие вирусы зоонозов» и различные межведомственные конференции.

По теме диссертации опубликовано 5 работ в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований.

Автореферат диссертации написан в соответствии с общепринятыми требованиями и излагает основное содержание работы. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертационная работа по цели исследования, актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и научно-практической значи-

мости полученных результатов соответствует требованиям ВАК Минобрнауки Российской Федерации, предъявляемым к такого рода работам, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

И.о. заместителя директора по научной работе
ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России
к.м.н.

О.Н. Новикова

18.01.2021 г.

Подпись О.Н. Новиковой заверяю:

Начальник отдела кадров
ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России



Е.Е. Дерипаско

ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации Козловой Алины Александровны «Изучение ареала вируса Западного Нила в Европейской части России», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

Вирус Западного Нила (ЗН) может вызывать неврологические заболевания и смертельные исходы у людей. Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) обычно встречается в Африке, Европе, на Ближнем Востоке, в Северной Америке и Западной Азии. Европейское региональное бюро ВОЗ и страны Американского региона ВОЗ ведут интенсивный эпиднадзор за лихорадкой ЗН и регулярно принимают меры в ответ на вспышки заболевания, соответственно, в Европе и Северной Америке, Латинской Америке и Карибском бассейне.

Проведение мероприятий по мониторингу и предотвращению распространения вируса ЗН на территории Российской Федерации является важной задачей биобезопасности государства. В свете этого исследования проведенные Козловой А.А. безусловно являются актуальными и необходимыми для здравоохранения. Определение современного ареала распространения вируса ЗН видится интересной задачей в условиях современных коммуникаций на планете где риск завоза вируса или самого возбудителя чрезвычайно высок.

Автор основательно подошла к проблеме диагностики поступающего материала. Важным моментом работы является установления факта необходимости дифференцирования результатов тестов для лиц проживающих в эндемичных регионах по клещевому энцефалиту. Эта рекомендация исследователям арбовирусных инфекций дает возможность получать истинный результат в серологических методах исследования *диагностического материала. Т.е. применение альтернативных методов ИФА-IgG, ИФА-IgM и РН.*

Козловой А.А. исследован и охарактеризован большой пул сывороток крови от пациентов Европейской части России. Эта объемная работа позволила наблюдать, посредством диагностических методов, динамические процессы специфических антител IgG, IgM и нейтрализующих антител, и показано что использование существующих методов ИФА-IgM подходит для диагностики ЛЗН лишь в ранний период (3-18 дн). Для проведения сероэпидемиологических исследований используется РН и ИФА-IgG. Более того в результате обследования предоставленного обширного материала,

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козловой Алины Александровны
«ИЗУЧЕНИЕ АРЕАЛА ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ
РОССИИ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – природно-очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя.

Резервуар возбудителя – представители многих видов млекопитающих: дикие, синантропные и домашние птицы, главным образом водного и околоводного комплекса, рептилии. Основными переносчиками вируса являются комары различных видов (*Diptera, Culicidae*), в том числе рода *Culex*, а также аргасовые и иксодовые клещи. Вирус Западного Нила (ВЗН) может передаваться человеку и другим животным во время укусов зараженными комарами. Вирус широко распространен в странах Африки, Австралии, Южной Европы и Азии [Hubalek Z. & Halouzka J., 1999]. В 1999 г. появились первые сообщения об обнаружении вируса на территории США [Campbell G.L., et al., 2002], а к настоящему времени вирус распространился по всей территории Американского континента – от Канады до Аргентины. Глобальное потепление климата, естественная миграция животных, особенно птиц, повышение интенсивности грузовых и пассажирских потоков, антропогенное вмешательство в дикую природу, ослабление эпизоотологического и эпидемиологического надзора за природными очагами арбовирусных заболеваний способствуют ухудшению эпидемиологической ситуации по этим инфекциям, приводят к расширению их ареалов, в том числе ареала ЛЗН.

Природные очаги заболевания существуют в южных регионах бывшего СССР – Армении, Туркмении, Таджикистане, Азербайджане, Казахстане, Молдавии, Украине. На территории России постоянно отмечается заболеваемость ЛЗН в южных регионах европейской части страны [Бутенко А.М. и др., 2001]. В последние годы случаи заражения ЛЗН были зарегистрированы в уже 19 регионах РФ. В 2019 году отмечен рост заболеваемости ЛЗН (в 4,63 раза), которая была выявлена в 15 субъектах Российской Федерации [Государственный доклад “О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году”]

Столь широкое распространение вируса Западного Нила (ВЗН), по всей вероятности, связано с его необычно широким тропизмом: ВЗН способен реплицироваться в более чем 300 видах птиц, 40 видах комаров и клещей, 20 видах млекопитающих.

Как правило, ВЗН вызывает у человека бессимптомную инфекцию, однако примерно в 1 случае из 150 заболевание проявляется в форме менингита или энцефалита, и смертность может достигать 14 %. ВЗН относится к II группе патогенности, и мониторинг циркуляции вируса, вызывающего лихорадку Западного Нила, является важной частью задачи обеспечения эпидблагополучия населения Российской Федерации и актуальной задачей для решения проблемы обеспечения биологической безопасности Российской Федерации.

Автор поставила своей целью изучить ареал вируса ЗН на территории Европейской части РФ, используя для этого серомониторинговые исследования.

Решая поставленную цель, автор провела анализ более 6 тыс. сывороток крови людей, проживающих в 5 федеральных округах Российской Федерации, и показала, что что очаги лихорадки ЛЗН продолжают расширяться.

Одной из наиболее важных задач при проведении мониторинговых исследований является выделение актуальных изолятов инфекционного агента и изучение его биологических свойств. Автором были выделены 27 изолятов опасных вирусов, что свидетельствует о высоком профессиональном вирусологическом опыте соискателя.

В целом автореферат производит хорошее впечатление, составлен с соблюдением установленных требований, изложен логично и аргументировано, а автор показала себя грамотным, разносторонне образованным исследователем, способным поставить перед собой и решать сложные вирусологические задачи.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, однако при прочтении автореферата возникает **ряд вопросов и замечаний.**

1) Автор исследовала 6341 образец сыворотки крови, это несомненно свидетельствует о масштабности проведения мониторинговых исследований, но насколько выборка из такого количества образцов репрезентативна для территории «...общей площадью 907,3 тыс. км² с населением более 49 млн. человек» (из автореферата, стр 4.) Вопрос возник в связи с отрицательными результатами при обследовании сывороток от людей из Ульяновской области (471 сыворотка) и Татарстана (200 сывороток), в которых ранее регистрировались случаи заболевания ЛЗН и находили антитела к ВЗН [Антонов В.А. и соавт. Эпидемиологическая ситуация по лихорадке Западного Нила в 2011 году на территории Российской Федерации и прогноз ее развития // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. вып. 111. – с. 17-22; Е.В. Путинцева и соавт. ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЛИХОРАДКЕ ЗАПАДНОГО НИЛА В 2012 г. НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ// Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. №1. – с. 25-29; Алексейчик И.О. и соавт. ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЛИХОРАДКЕ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2018 г и прогноз ее развития на 2019. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. №1. – с. 17-24].

2) Автор справедливо указывает на известный факт антигенного перекреста, имеющегося у представителей флавивирусов, и на стр.4, в разделе «Задачи исследования» одной из подзадач ставит «Применение альтернативных методов ИФА-IgM, ИФА-IgG и РН для подтверждения достоверности и специфичности выявляемых антител к вирусу ЗН». К сожалению, в автореферате данные о результатах решения этой подзадачи не приведены.

3) При сравнении результатов титрования сывороток методом ИФА и РН получается очень низкий коэффициент корреляции, для сывороток из табл. 1 он составляет 0,012, что свидетельствует низкой степени корреляции между данными. Чем можно объяснить такой результат?

4) Автору следует более строго относиться к названиям вирусов и вызываемым ими заболеваний:

А) на стр.3, в предложении вместо «...ЛЗН имеет важное эпидемиологическое значение наряду с Крымской-Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ),...», следовало написать «.. ЛЗН имеет важное эпидемиологическое значение наряду с Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ),...» см. МКБ 10 «A98.0 Крымская геморрагическая лихорадка»;

Б) на стр.4, в разделе «Цель исследования» вместо «Изучение ареала вируса ЛЗН на территории Европейской части РФ...», следовало написать «Изучение ареала вируса ЗН на территории Европейской части РФ»

5) В автореферате есть опечатки и неточности (например, стр. 3 «В 1999 г. первая эпидемическая эидемия ЛЗН...», стр. 5 «Диссертант является соавтором удостоверений о депонировании 8 новых штаммов арбовирусов в Госколлекции вирусов и Генбанке (Genbank)», правильное «Диссертант является соавтором удостоверений о депонировании 8 новых штаммов арбовирусов в Госколлекции вирусов и последовательностей их геномов в Генбанке (GenBank)», стр 18. «В результате обследования ... 143-х сывороток ...» правильно «В результате обследования ... 143 сывороток ...»

Указанные замечания не влияют на общее хорошее впечатление от сделанной работы и не умаляют ее достоинства. Получение 27 актуальных изолятов опасных вирусов с эффективностью выделения более 10 % – это великолепный результат, характеризующий соискателя как высококлассного вирусолога.

Диссертационная работа Козловой Алины Александровны «ИЗУЧЕНИЕ АРЕАЛА ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ» соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям (пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842), а ее автор заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «вирусология».

Заместитель генерального директора
по научной работе
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
д.б.н. (вирусология, биотехнология)

А.П. Агафонов

Подпись Агафопова А.П. заверяю

Ученый секретарь
ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
к.б.н., доцент



О.А. Плясунова

Агафонов Александр Петрович, д.б.н., Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора), заместитель генерального директора по научной работе
630559, р.п. Кольцово, Новосибирской области, 630559
тел: +7 383 363 47 00 вн.1566
e-mail: agafonov@vector.nsc.ru

23.01.2021г