

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»  
академик РАН, д.б.н., профессор



 Зверев В.В.

« 26 » февраля 2016 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической ценности диссертационной работы Елпаевой Екатерины Александровны «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

#### Актуальность работы

В настоящее время заболевания, вызванные вирусом гепатита В (ВГВ), по тяжести течения занимает одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека. По экспертным оценкам в мире имеется более 240 миллионов носителей вируса гепатита В. В последнее десятилетие благодаря развитой программе вакцинации в России происходит изменение структуры заболеваемости в сторону все большего преобладания хронического вирусного гепатита В. Предотвращение распространения возбудителя является основным направлением борьбы с данным заболеванием, исследование природных популяций и эволюции ВГВ приобретает особую актуальность в современных условиях. Эволюция вируса гепатита В привела к одновременной циркуляции большого количества генотипов и серотипов данного патогена. Генотип ВГВ является важным фактором в определении

тяжести течения заболевания, длительности лечения и выбора препаратов. Кроме того среди вирусов, принадлежащих к одному генотипу, в том числе выделенных у одного больного, также наблюдается изменчивость, приводящая к образованию квазивидов. Появление мутаций в геноме вируса приводит к развитию лекарственной резистентности, окислительного стресса, воспалению, изменению антигенных свойств вируса, ускользанию вируса от иммунных механизмов хозяина и раковой трансформации гепатоцитов на поздней стадии инфекции. В связи с этим большое значение приобретает детальное изучение генетического разнообразия вируса гепатита В. Исследование генетических вариантов ВГВ является крайне важным для надзора за циркуляцией ВГВ, прогнозирования развития заболевания и выбора стратегии противовирусного лечения.

**Степень новизны результатов и научных положений, которые выносятся на защиту.** В работе показано изменение структуры генома ВГВ у пациентов с хроническим гепатитом В, получавшим терапию аналогами нуклеозидов и доказана связь возникших мутаций с возникновением резистентности. Впервые разработан метод выявления мутаций устойчивости к противовирусной терапии (rtM204I/V), основанный на ПЦР в реальном времени. Кроме того, впервые технология глубокого секвенирования (NGS) применена для изучения популяции ВГВ в отдельном организме-носителе.

**Обоснованность и достоверность заключительных выводов, сформулированных в диссертации.**

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов молекулярной биологии (выделение ДНК, ПЦР, секвенирование, клонирование, филогенетический анализ). Все результаты подвергнуты статистической обработке.

Все выносимые на защиту положения и выводы обоснованы, корректны и логично вытекают из сформулированных цели и задач.

Автор лично участвовала в планировании и выполнении всех экспериментальных этапов работы и обработке полученных результатов.

### **Значимость результатов для науки и практики.**

Результаты проведенных исследований показали, что исследование географического распределения генотипов вируса гепатита В, а также выявление мутаций в геноме вируса, которые не только приводят к лекарственной резистентности, но также способны изменять антигенные свойства вируса имеет важное значение для мониторинга эффективности применяемых вакцин против ВГВ.

Исследование аминокислотных замен, приводящих к снижению концентрации серологических маркеров и появлению устойчивости к терапии, может помочь практическому врачу при выборе противовирусного средства и при прогнозировании тяжести течения заболевания у пациента.

Разработка нового быстрого и точного метода диагностики мутаций устойчивости может быть использована для создания диагностической тест системы, не имеющей аналогов на отечественном рынке.

Применение технологии NGS для анализа состава популяции ВГВ у пациента, без сомнения, может открыть новую главу в понимании эволюции вируса гепатита В и в решении практических задач вирусологии и эпидемиологии.

### **Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям.**

Диссертационная работа Елпаевой Екатерины Александровны «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области» представляет собой завершённое исследование, выполненное с использованием целого комплекса современных методов. Работа имеет традиционную структуру и включает обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, список используемых источников.

Выводы и автореферат соответствуют материалам диссертации, которые отражены в 13 печатных работах, включая 4 статьи, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК. Работа широко апробирована на многих научных конференциях, в том числе с международным участием.

### **Замечания**

В рецензируемой диссертационной работе и автореферате не выявлены существенные недостатки. Небольшое количество стилистических ошибок и опечатки, допущенные в представленной работе, не портят общего хорошего впечатления о диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Елпаевой Екатерины Александровны на тему: «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02. - вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, включающей глубокий молекулярно-генетический анализ популяции вируса гепатита В, циркулирующего в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, представленная работа соответствует требованиям п.9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, и может быть представлена к публичной защите в диссертационном совете Д 001.043.01 в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России по специальности 03.02.02 -вирусология.

