

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.043.01 НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГРИППА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19 апреля 2016 г. № 2

О присуждении Елпаевой Екатерине Александровне ученой степени
кандидата биологических наук.

Диссертация «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области» по специальности 03.02.02 – вирусология принята к защите 11.02.16 г., протокол №1, диссертационным советом Д 001.043.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17, утвержденного приказом № 980/нк от 16 декабря 2013 г.

Соискатель Елпаева Екатерина Александровна, 1984 года рождения, гражданка РФ. В 2007 году окончила кафедру молекулярной биотехнологии факультета тонкого органического и микробиологического синтеза Санкт-Петербургского Государственного Технологического Института (Технического Университета). С 2003 по 2004 гг. проходила научно-исследовательскую практику в НИИ Экспериментальной медицины РАМН (отдел биохимии), а с 2004 по 2006 гг. – в НИИ гриппа. В ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России работала в должности лаборанта-исследователя (с 2006 по 2008 гг.), в должности младшего научного сотрудника (с 2008 по

2015 г.), и **работает** в должности научного сотрудника (с 2015 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России.

Научный руководитель – кандидат биологических наук **Грудинин Михаил Павлович**, ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной вирусологии и генной инженерии, заместитель директора по научной работе.

Официальные оппоненты:

1. **Михайлов Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» (ФГБНУ ИПВЭ им.М.П. Чумакова), директор

2. **Борисевич Сергей Владимирович**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России), начальник **дали положительные отзывы на диссертацию.**

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»**, Москва **в своем положительном заключении, подписанном** Леновой Ириной Анатольевной, доктором биологических наук, заведующей лабораторией экспериментальной вирусологии отдела вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» **и утвержденном** доктором биологических наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУ ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» Зверевым Виталием Васильевичем **указала, что 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 на базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России по специальности 03.02.02 -вирусология.

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 13 работ, из которых 4 опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее важные публикации:

1. Елпаева, Е.А. Новый метод определения мутации устойчивости вируса гепатита В к аналогам нуклеоз(т)идов M204I/V у пациентов с хроническим гепатитом В / Е.А. Елпаева, А.Б. Комиссаров, М. М. Писарева, М.П. Грудинин, О.И. Киселев // **Инфекция и иммунитет.** – 2015. – Т. 5 (№ 3). – С. 265-272.
2. Елпаева, Е.А. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В / Е.А. Елпаева, О.Е. Никитина, М.М. Писарева, И.В. Шилова, В.А. Грешнякова, М.П. Грудинин, О.И. Киселев // **Журнал инфектологии.** – 2015. – Т. 7 (№ 3). – С. 44-50.
3. Елпаева, Е.А. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В / Е.А. Елпаева, М.М. Писарева, О.Е. Никитина, С.Н. Кижло, М.П. Грудинин, О.П. Дуданова // **Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Естественные и технические науки.** – 2014. – № 6(143). – С. 41–46.

4. Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е.А. Елпаева, Е.А. Порецкова, М.М. Писарева, А.Ю. Ковеленов, И.С. Аликян, Р.Б. Гальбрайх, М.П. Грудинин, Е.В. Эсауленко // **Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии.** – 2009. – №15. – С. 56–59.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв на автореферат, подписанный доктором медицинских наук, профессором Чеботкевичем Виталием Николаевичем, руководителем лаборатории бактериологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, замечаний нет.
2. Отзыв на автореферат, подписанный доктором медицинских наук Горячевой Ларисой Георгиевной, руководителем отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, замечаний нет.
3. Отзыв на автореферат, подписанный кандидатом биологических наук Исаковой-Сивак Ириной Николаевной, ведущим научным сотрудником отдела вирусологии ФГБНУ «ИЭМ». Отзыв положительный, замечаний нет.
4. Отзыв на автореферат, подписанный кандидатом биологических наук Поваровой Ольгой Игоревной, старшим научным сотрудником лаборатории структурной динамики, стабильности и фолдинга белков ИНЦ РАН. Отзыв положительный, содержит следующее замечание: не совсем понятно почему «Вирусный гепатит В является одной из глобальных проблем здравоохранения». На наш взгляд, вирусный гепатит В является тяжелой проблемой больных людей, в то время как трудности его лечения, в том числе связанные с изменчивостью вируса, являются проблемой здравоохранения.
5. Отзыв на автореферат, подписанный доктором медицинских наук, профессором Козловым Виктором Константиновичем, профессором кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России и кандидатом медицинских наук Стельмах Викторией Валерьевной, доцентом кафедры внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний нет, в плане дискуссии вопрос: «хотелось бы знать мнение соискателя о перспективах применения для лечения пациентов с хроническим гепатитом В новых противовирусных препаратов, в частности: не интенсифицируется ли эволюция вируса при широком использовании этих лекарственных препаратов?».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой квалификацией, заинтересованностью в тематике представленного научного исследования, собственными значительными достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций по теме диссертации, способностью определить научную и практическую ценность выполненной научно-исследовательской работы, и произведен в соответствии с требованиями пункта 22 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **впервые разработана** новая экспериментальная методика быстрого определения мутаций устойчивости в YMDD-мотиве полимеразы вируса гепатита В, позволившая выявить качественно новые закономерности в формировании и распространении мутантов вируса гепатита В, резистентных к аналогам нуклеозидов;
- **сформирована гипотеза** и получены экспериментальные доказательства качественно новых закономерностей в изменении генотипического состава популяции вируса гепатита В, циркулирующей на

одной и той же территории, что представляет важность для оценки адекватности используемых вакцин;

- **предложена оригинальная научная гипотеза** о возникновении квазивидов в составе популяции вируса от отдельного больного с мутациями устойчивости к аналогам нуклеозидов, доказанная путем применения методов секвенирования нового поколения (NGS);

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны изменения** в распределении генотипов А и D вируса гепатита В в Северо-Западном регионе РФ во времени;
- **изложены доказательства** целесообразности применения в клинике нового метода выявления мутации устойчивости к аналогам нуклеозидов (rtM204I/V), основанного на ПЦР в реальном времени;
- **проведена модернизация методов** генодиагностики гепатита В с введением полногеномного секвенирования нового поколения (NGS), обеспечивающая получение новых результатов при мониторинге состава вирусной популяции у отдельного больного;
- **изучена связь** нуклеотидных замен в preCore/Core и preS/S областях генома вируса со снижением синтеза вирусных белков (HBeAg и HBsAg), определяющего уменьшение чувствительности иммунологических методов диагностики гепатита В;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен в практику** клинических исследований новый метод определения резистентности вирусов гепатита В к аналогам нуклеозидов;
- **определены перспективы практического использования** разработанного ПЦР метода определения мутаций устойчивости к

нуклеозидам в области, кодирующей YMDD-мотив полимеразы, для конструирования соответствующей диагностической тест-системы;

- **применение** разработанного ПЦР метода для диагностики и мониторинга мутаций устойчивости вируса **может помочь** врачу-инфекционисту при выборе тактики противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В;
- **определены перспективы практического использования** технологии NGS секвенирования для более глубокого анализа структуры генома циркулирующих популяций вируса гепатита В;
- технология NGS может быть **применена** для мониторинга детальных изменений состава популяций вируса гепатита В.
- **полученные в ходе исследования факты согласуются с** данными, представленными в независимых источниках ранее, при этом существенно расширяют понимание отдельных аспектов изучаемого вопроса.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **показана воспроизводимость результатов исследований** на значительном числе наблюдений, в том числе при использовании различных методик;
- **результаты подтверждены** достаточным объемом исследований и научно обоснованной интерпретацией;
- для экспериментальных работ задействован широкий комплекс современных методов, **результаты получены** с использованием сертифицированного оборудования, проходящего плановый и контрольно-технический осмотры;
- **в работе были использованы** современные экспериментальные молекулярно-биологические, статистические и биоинформационные методы;
- **идея работы базируется на** научных положениях, представленных по теме диссертации в современной литературе, на необходимости определения

циркулирующих генетических вариантов вируса гепатита В, дополнительной разработки быстрых и точных методов их идентификации, а также использовании новых подходов для детекции появления значимых минорных вариантов вируса в организме больного и изучения связи этого явления с тяжестью клинических проявлений болезни;

- **полученные в ходе исследования факты согласуются с данными, представленными в независимых источниках ранее, при этом существенно расширяют понимание отдельных аспектов изучаемого вопроса.**

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном планировании и проведении всех представленных в работе исследований. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы, интерпретация и изложение полученных данных, формулирование выводов, а также подготовка основных публикаций по теме работы.

На заседании 19 апреля 2016 года диссертационный совет Д 001.043.01 сделал вывод о том, что диссертация «Генетические варианты вируса гепатита В, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области» представляет собой научно-квалификационную работу, соответствующую требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и **принял решение присудить** Елпаевой Екатерине Александровне учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности

03.02.02. – вирусология, **участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали:**

за присуждение учёной степени – 16 человек

против присуждения учёной степени – нет;

недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного
совета Д 001.043.01
доктор медицинских наук, профессор

Соминина Анна Адольфовна

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 001.043.01
кандидат медицинских наук

Суховецкая Вера Федотовна

19 апреля 2016 года

