

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Файзулова Евгения Бахтиеровича на тему:
«Биологическое разнообразие и факторы вирулентности вирусов - возбудителей
вакциноуправляемых инфекций», представленной на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология**

Актуальность темы. Вакцинопрофилактика является наиболее эффективной мерой снижения заболеваемости и смертности от вирусных инфекций. Многолетнее массовое применение живых вирусных вакцин позволило в глобальном масштабе ликвидировать натуральную оспу и показало принципиальную возможность элиминации таких тяжелых заболеваний, как полиомиелит, корь, эпидемический паротит и краснуха. Однако, опыт вакцинопрофилактики ротавирусного энтерита, папилломавирусной инфекции и COVID-19 показал, что вакцинация защищает от тяжелых форм заболевания и снижает смертность, но не предотвращает распространения вируса. Возбудители перечисленных заболеваний отличаются широким антигенным разнообразием и высокой изменчивостью, что делает неспецифическую и специфическую профилактику, эпидемиологический мониторинг и совершенствование вакцин в отношении упомянутых заболеваний актуальными задачами.

Целью диссертации была оценка генетического разнообразия возбудителей приоритетных вакциноуправляемых вирусных инфекций и создание научной основы для оптимизации профилактических вирусных вакцин. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: разработаны тест-системы для выявления широкого спектра возбудителей ОРВИ и ОКИ и генетической характеристики ротавирусов; исследована распространенность разных генотипов ротавирусов, видов коронавирусов человека на территории московского региона и папилломавирусов на территории РФ; выявлены вероятные генетические и фенотипические маркеры аттенуации холодоадаптированного мутанта штамма С-77 вируса краснухи; получены холодоадаптированные мутанты коронавируса SARS-CoV-2, выявлены генетические и фенотипические маркеры их аттенуации; исследована вирулентность, иммуногенность и протективная активность холодоадаптированных мутантов SARS-CoV-2.

Научная новизна исследования. Разработана и апробирована новая методика специфической амплификации сегментированного РНК-генома ротавирусов группы А для последующей генетической характеристики методом нанопорового секвенирования. Определена динамическая структура G/P-генотипов ротавирусов группы А человека, циркулировавших в московском регионе в период с 2009 по 2020 гг. и выявлена высокая доля не встречавшегося ранее реассортантного геноварианта ротавируса с генотипом G3P[8]I2. Впервые продемонстрирована циркуляция на территории РФ всех известных сезонных коронавирусов человека. Дана генетическая характеристика аттенуированному мутанту штамма С-77 вируса краснухи и выявлены генетические и фенотипические маркеры его аттенуации. Получены не имеющие отечественных аналогов аттенуированные мутанты SARS-CoV-2, проявляющие высокую иммуногенность и протективную активность на животной модели коронавирусной пневмонии.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе методов мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ и нанопорового секвенирования разработаны экспериментальные тест-системы для выявления респираторных и кишечных вирусов, генотипирования ротавирусов, которые могут применяться в научных исследованиях и для эпидемиологического мониторинга вирусных инфекций. Способы дифференциальной диагностики ОРВИ и ОКИ защищены патентами РФ RU2460803C2 и RU2506317C2. На набор реагентов «ОРВИ-Монитор» получено регистрационное удостоверение Росздравнадзора. Исследование биологического разнообразия коронавирусов, ротавирусов и папилломавирусов человека позволяет уточнить этиологическую роль этих вирусов в возникновении разных заболеваний, а также представляют ценность для разработчиков вакцин, поскольку позволяют определять их состав с учетом региональных особенностей распространенности различных типов вирусов. Практическую значимость исследования определяют также 160 полных или частичных последовательностей геномов вирусов краснухи, ротавирусов группы А, коронавируса SARS-CoV-2, депонированных автором в базе данных GenBank.

В культуре клеток были изолированы штаммы SARS-CoV-2, относящиеся к разным эпидемически значимым вариантам вируса, включая Ухань-подобный, Delta и Omicron, которые используются в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова при проведении вирусологических исследований, а также при разработке средств диагностики, специфической профилактики и лечения COVID-19.

Установлено, что адаптация вирусов краснухи и SARS-CoV-2 к клеткам почки обезьяны Vero, проводимая при пониженной температуре, является эффективной стратегией аттенуации вирусов. Разработанные методические подходы позволяют получать штаммы вирусов, которые по своим биологическим свойствам могут рассматриваться в качестве кандидатов для создания на их основе живой аттенуированной вакцины. Получены аттенуированные мутанты SARS-CoV-2 и выявлены маркеры аттенуации, что представляется важным шагом к разработке эффективной вакцины против COVID-19. Важно отметить, что живые аттенуированные вакцины обеспечивают стойкий иммунный ответ и перекрестную защиту от разных антигенных вариантов вирусов благодаря активации как системного гуморального и клеточного иммунитета, так и местного, мукозального иммунитета.

Достоверность и апробация результатов. Экспериментальные данные получены с использованием обширного комплекса современных методов исследования, корректных положительных и отрицательных контролей. Полученные результаты проверены на воспроизводимость в независимых экспериментах и оценены при сравнении с данными современной научной литературы. Результаты работы были подвергнуты адекватной статистической обработке и представлены к обсуждению научным сообществом на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Оценка автореферата. Автореферат изложен на 48 листах, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, построен по традиционному плану, включая общую характеристику работы, краткое изложение материалов и методов,

основные результаты исследования, заключение, выводы и перечень опубликованных по теме диссертации работ. Основные результаты исследования отражены в 33 научных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых базах Scopus, Springer, RSCI, и двух патентах на изобретение РФ. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 1.5.10. Вирусология (пункты 6, 7, 10 и 11). Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Заключение. Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Файзулоева Е.Б. на тему: «Биологическое разнообразие и факторы вирулентности вирусов - возбудителей вакциноуправляемых инфекций» представляет собой законченное исследование, соответствует требованиям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями в действующей ред. №1382 от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Файзулов Евгений Бахтиерович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки №326 от 16.04.2014).

Заведующий кафедрой вирусологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России,

доктор медицинских наук, доцент

тел: +7 9775165277

e-mail: MalinnikovaEYU@rmapo.ru



Малинникова Елена Юрьевна

Подпись руки д.м.н. Малинниковой Е.Ю. заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

«11» мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, тел: +7 (495) 680-05-99 Факс: +7 (499) 254-98-05 E-mail: rmapo@rmapo.ru