

О результатах публичной защиты диссертации

ФАЙЗУЛОЕВА ЕВГЕНИЯ БАХТИЕРОВИЧА

диссертация на тему: «Биологическое разнообразие и факторы вирулентности вирусов - возбудителей вакциноуправляемых инфекций», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Диссертационный совет 24.1.255.01 на базе ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) принял решение о присуждении ученой степени доктора биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология **ФАЙЗУЛОЕВУ ЕВГЕНИЮ БАХТИЕРОВИЧУ** (Протокол № 33 от 18 июня 2025 года).

Присутствовали: Еровиченков А.А. д.м.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Белякова А.В. к.б.н. (1.5.10. Вирусология), Егоров А.М. д.б.н., профессор, академик РАН (1.5.10. Вирусология), Костинов М.П. д.м.н., профессор, член-корр. РАН (1.5.10. Вирусология), Бутенко А.М. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Дзагурова Т.К. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Иванов А.П. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Никитин Н.А. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Карганова Г.Г. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Тикунова Н.В. д.б.н., доцент (1.5.10. Вирусология), Козловская Л.И. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Гамбарян А.С. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Колясникова Н.М. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Кюрегян К.К. д.б.н., профессор РАН (1.5.10. Вирусология), Васин А.В. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Борисевич И.В. д.м.н., профессор (2.5.10 Вирусология).

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.255.01
профессор, доктор медицинских наук

А.А. Еровиченков

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук

«18» июня

2025 г.



А.В. Белякова

ПРОТОКОЛ № 33

заседания совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, соискание ученой степени кандидата наук
24.1.255.01 на базе ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)

от 18 июня 2025 года
11:00 час. МСК.

По списку членов диссертационного совета – 22 чел.

Присутствовало на заседании

– 16 чел.

Заместитель председателя
диссертационного совета

– профессор, д.м.н. Еровиченков А.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета

– к.б.н. Белякова А.В.

Присутствовали члены диссертационного совета:

Егоров А.М. д.б.н., профессор, академик РАН (1.5.10. Вирусология), Костинов М.П. д.м.н., профессор, член-корр. РАН (1.5.10. Вирусология), Бутенко А.М. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Дзагурова Т.К. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Иванов А.П. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Никитин Н.А. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Карганова Г.Г. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Тикунова Н.В. д.б.н., доцент (1.5.10. Вирусология), Козловская Л.И. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Гамбарян А.С. д.б.н. (1.5.10. Вирусология), Колясникова Н.М. д.м.н. (1.5.10. Вирусология), Кюрегян К.К. д.б.н., профессор РАН (1.5.10. Вирусология), Васин А.В. д.б.н., профессор (1.5.10. Вирусология), Борисевич И.В. д.м.н., профессор (1.5.10. Вирусология).

ПОВЕСТКА ЗАСЕДАНИЯ:

1. Защита диссертации **ФАЙЗУЛОВЕВА 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. Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – Зверев Виталий Васильевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Борисевич Сергей Владимирович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации.

Гребенникова Татьяна Владимировна – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, руководитель Испытательного центра, руководитель лаборатории молекулярной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зарубаев Владимир Викторович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

1. СЛУШАЛИ: доклад по диссертации ФАЙЗУЛОЕВА 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 исследования

Вакцинопрофилактика является наиболее эффективной мерой снижения заболеваемости и смертности от вирусных инфекций. Благодаря вакцинации в глобальном масштабе была ликвидирована натуральная оспа и сведена к минимуму заболеваемость полиомиелитом, корью, эпидемическим паротитом и краснухой, что свидетельствует о принципиальной возможности элиминации этих заболеваний. В то же время, опыт массового применения вакцин против ротавирусного энтерита, папилломавирусных заболеваний и COVID-19 показал, что вакцинация защищает человека от тяжелых форм этих заболеваний, но не всегда предохраняет от инфекции и не предотвращает распространения вируса. Возбудителей перечисленных вирусных инфекций характеризует широкое генетическое разнообразие, тенденция к появлению новых антигенных вариантов и дивергенция в процессе эволюции под влиянием различных селективных факторов. Способность к периодическому появлению новых эпидемически значимых геновариантов вирусов определяется высокой изменчивостью вирусного генома, наличием природных резервуаров инфекции, возможностью межвидовой трансмиссии, а для ротавирусов группы А еще и сегментированным характером вирусного генома. Актуальность диссертации определяется высокой клинической значимостью и убиквитарностью коронавирусов, папилломавирусов и ротавирусов группы А, а также отсутствием соответствующих вакцин в российском национальном календаре иммунизации (НКИ). Важно отметить, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ, ротавирусная и папилломавирусная инфекция относятся к приоритетным вакциноуправляемым инфекциям, при этом соответствующие отечественные профилактические вакцины не разработаны, либо находятся на стадии клинических исследований. Возможность появления новых патогенных вирусов, в том числе обладающих пандемическим потенциалом, требует от служб эпидемиологического надзора и медицинской науки быть в состоянии постоянной готовности к быстрой разработке средств диагностики, профилактики и лечения новых инфекций. Высока вероятность появления геновариантов вирусов, «ускользающих» от естественного и поствакцинального иммунитета, специфических противовирусных препаратов и средств

этиологической диагностики, что обуславливает необходимость мониторинга генетического и антигенного разнообразия возбудителей вакциноуправляемых вирусных инфекций. Не менее актуальной проблемой фундаментальной и медицинской вирусологии является установление факторов и детерминант вирулентности вирусов и механизмов ее модуляции. Эти знания имеют большое научно-практическое значение для создания живых аттенуированных вакцин (ЖАВ), способных активировать не только системный гуморальный и клеточный иммунитет, но также и местный мукозальный иммунитет, обеспечивая стойкий иммунный ответ и перекрестную защиту от разных антигенных вариантов вирусов. Важно отметить, что вакцина против краснухи, применяемая в рамках НКИ, основана на зарубежном вакцинном штамме Wistar RA27/3. Кроме того, несмотря на то, что в мире проводятся соответствующие научные исследования, спустя более чем четыре года с начала пандемии потенциал ЖАВ в профилактике COVID-19 остается нереализованным. В связи с этим, актуальными проблемами российского здравоохранения остается создание отечественных ЖАВ против таких вирусных заболеваний, как краснуха и COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

Последние десятилетия XX века ознаменовались бурным развитием методов молекулярной биологии и генной инженерии, многие из которых прочно вошли в практику вирусологических исследований (Burrell C.J., 2017). Особую практическую ценность молекулярные методы исследования представляют для характеристики возбудителей вакциноуправляемых вирусных инфекций, поскольку получаемые данные могут быть использованы для решения задач, связанных с контролем распространения этих заболеваний. Традиционный подход к созданию ЖАВ заключается в получении мутантов вируса путём его длительного пассирования в культуре клеток в селективных условиях, например, при пониженной температуре и/или в клетках другого хозяина (вакцины против гриппа, кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита, ветряной оспы) (Maassab H.F., 1985; Minor P.D., 2015; Plotkin S.A., 2003; Sabin A.B., 1985). На современном этапе для аттенуации вируса все чаще используют методы генной инженерии и обратной генетики, позволяющие целенаправленно изменять геном вируса, «выключая» геномные детерминанты вирулентности вирусов, либо снижая эффективность процессов транскрипции вирусного генома или трансляции вирусной РНК (модификация промоторов вирусных генов, деоптимизация кодонов) (Stobart C.C., 2014; Martinez-Sobrido L., 2020). Несмотря на достигнутый прогресс в «управлении» вирулентностью вирусов, в процессе разработки и применения живых вирусных вакцин сохраняются проблемы. Получение вакцинного штамма требует не только глубоких знаний биологии возбудителя, его антигенного разнообразия и взаимоотношений с хозяином на уровнях *in vitro* и *in vivo*, но и тщательных эмпирических доказательств его безопасности, иммуногенности, протективной активности и стабильности аттенуационного фенотипа и генотипа.

Цель диссертационного исследования – оценка генетического разнообразия возбудителей приоритетных вакциноуправляемых вирусных инфекций и создание научной основы для оптимизации профилактических вирусных вакцин.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие **задачи**:

1. На основе мультиплексных реакций обратной транскрипции (ОТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) разработать тест-системы для дифференциального выявления широкого спектра возбудителей острых респираторных и кишечных вирусных инфекций (ОРВИ и ОКИ), включая вирусы гриппа А и В (ВГрА и ВГрВ), вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4 типов (ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВПГ-

4), аденовирусы (АДВ), бокавирусы (БВ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирусы (РВ), энтеровирусы (ЭВ), коронавирусы (КВ), ротавирусы групп А и С (РВА и РВС), норовирусы (НВ), саповирусы (СВ), астровирусы (АВ), полиовирусы (ПВ), вирусы гепатита А и Е (ВГА и ВГЕ), ортореовирусы млекопитающих (ОРВ), вирус краснухи.

2. Разработать на основе методов мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ и нанопорового секвенирования (НПС) методические подходы к генетической характеристике ротавирусов группы А человека.

3. Исследовать распространенность разных G/P-генотипов ротавирусов группы А человека, циркулирующих на территории Московского региона.

4. Исследовать распространенность разных генотипов папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации (РФ).

5. Исследовать видовое разнообразие коронавирусов человека, циркулирующих на территории Московского региона.

6. Выявить вероятные генетические и фенотипические маркеры аттенуации холодоадаптированного (*sa*, cold-adapted) варианта штамма С-77 вируса краснухи, полученного ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова).

7. Получить *sa* мутанты коронавируса SARS-CoV-2 и определить вероятные генетические и фенотипические маркеры их аттенуации.

8. На животной модели COVID-19 оценить вирулентность, иммуногенность и протективную активность *sa* мутантов SARS-CoV-2.

Научная новизна исследования

1. Разработана не имеющая аналогов методика специфической ПЦР-амплификации сегментированного ротавирусного РНК-генома для последующей полногеномной характеристики ротавирусов человека методом нанопорового секвенирования. Экспериментально обоснована высокая эффективность предложенного подхода для генетической характеристики штаммов ротавирусов, относящихся к разным эволюционным линиям (Wa-, DS-1- и AU-1-подобные).

2. Установлена ключевая роль ротавирусов группы А в госпитализации с острым гастроэнтеритом и внутрибольничного заражения в период с 2009 по 2014 гг. детей в возрасте до 5 лет в условиях стационаров г. Москвы. Определена динамическая структура G/P-генотипов ротавирусов группы А человека, циркулировавших в московском регионе в период с 2009 по 2020 гг. Показано, что в период 2009-2014 гг. доминирующим генотипом являлся G4P[8], выявленный в 48,2% случаев, тогда как частота выявления генотипов G1P[8], G2P[4], G3P[8], G9P[8] была значительно ниже и варьировала от 14,7% до 4,1%. В период с 2015 по 2020 гг. в регионе снизилась частота встречаемости генотипа G4P[8]I1 (с 39% до 9%) и выросла доля генотипа G9P[8]I1 (с 6% до 37%) по сравнению с периодом 2009-2014 гг. В период с 2018 по 2020 гг. выявлена циркуляция не встречавшегося ранее DS-1-подобного реассортантного РВА G3P[8]I2 (более 20%), широко распространившегося в мире в последние годы. Для штамма с генотипом G4P[6]I1 установлена тесная филогенетическая связь с ротавирусами свиней.

3. Получены приоритетные данные о циркуляции на территории РФ всех известных сезонных коронавирусов человека - Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63), Human coronavirus 229E (HCoV-229E), Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) и Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1). Установлено, что у детей в возрасте до 5 лет коронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-NL63 могут являться причиной тяжелых респираторных заболеваний, требующих госпитализации.

4. В геноме аттенуированного мутанта штамма С-77 вируса краснухи выявлен набор мутаций, возникших в процессе культивирования и адаптации вируса к новому хозяину (культура клеток почки обезьян Vero) и росту при пониженной температуре (33°C), определяющие его *sa* и аттенуационный (*att*, *attenuative*) фенотип. В том числе, выявлено 4 уникальные аминокислотные замены - Tyr1042Cys и Ser1106Thr в протеазном домене открытой рамки считывания (ORF) неструктурных белков и Leu27Phe и Ala564Thr в доменах ORF С-белка и Е2-белка, соответственно, роль которых в аттенуации штамма С-77 представляется ключевой.

5. Путем холодовой адаптации в культуре клеток почки обезьяны Vero получены не имеющие отечественных аналогов аттенуированные мутанты Ухань-подобного штамма SARS-CoV-2 Dubrovka. На основе вирусологических и молекулярно-биологических методов разработаны подходы к оценке генетической и фенотипической стабильности аттенуированных мутантов, заключающиеся в определении у них набора мутаций, ответственных за проявление аттенуационного фенотипа, и выявлении *in vitro* наличия *sa* и 7 температурочувствительного (*ts*, *temperature sensitive*) фенотипа и способности заражать клетки легких человека. На животной модели коронавирусной пневмонии установлена высокая иммуногенность и протективная активность *sa* вариантов SARS-CoV-2. Таким образом, разработаны научные основы аттенуации SARS-CoV-2 и получения кандидатных вакцинных штаммов для создания ЖАВ против COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дано экспериментальное обоснование высокой диагностической эффективности применения метода мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ для дифференциального выявления широкого спектра возбудителей острых респираторных и кишечных вирусных инфекций. На основе метода мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ разработаны экспериментальные тест-системы для этиологической диагностики ОРВИ и ОКИ и генотипирования ротавирусов группы А. Разработанные тест-системы могут применяться как в научных исследованиях, так и для быстрой расшифровки вспышек ОРВИ и ОКИ и эпидемиологического мониторинга вирусных инфекций. Способы дифференциальной диагностики ОРВИ и ОКИ, нуклеотидные последовательности диагностических олигонуклеотидов защищены патентами РФ RU2460803C2 и RU2506317C2. Набор реагентов «ОРВИ-Монитор» приказом Росздравнадзора от 19 марта 2012 года № 1211-Пр/12 разрешен к производству, продаже и применению на территории РФ (ПУ № ФСР 2012/13218). Разработанные методические подходы к генетической характеристике ротавирусов представляют собой эффективные инструменты эпидемиологического мониторинга ротавирусной инфекции, а также могут быть использованы для контроля подлинности и специфической активности при производстве ротавирусной вакцины. Полученные данные о генетической структуре ротавирусов, выявляемых на обследуемой территории, представляют ценность при выработке рекомендаций по составу отечественной ротавирусной вакцины. Анализ разнообразия циркулирующих геновариантов ротавирусов позволил установить важную роль ротавирусов животных и межвидовой передачи в появлении патогенных для человека ротавирусов, имеющих эпидемический потенциал. В исследовании разнообразия сезонных коронавирусов человека, циркулирующих в московском регионе, подтвержден тезис об убиквитарности коронавирусов HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1. Установлена этиологическая роль коронавирусов HCoV-OC43 и HCoV-NL63 в возникновении у детей в возрасте до 5 лет тяжелых респираторных заболеваний, требующих госпитализации. В России вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции

проводится зарубежными вакцинными препаратами. В связи с этим, проведенное исследование распространенности ранних генотипов папилломавирусов человека (ВПЧ) на территории РФ важно для прогнозирования эффективности специфической профилактики папилломавирусных заболеваний вакцинами разного состава, а также для разработки отечественных ВПЧ-вакцин с учетом региональных особенностей. На различных этапах пандемии из клинических образцов от пациентов с COVID-19 получены изоляты SARS-CoV-2 и установлена их субвидовая таксономическая принадлежность к разным эпидемически значимым вариантам вируса, включая Ухань-, Delta- и Omicron-подобные варианты. Охарактеризованные культуральные изоляты SARS-CoV-2 представляют ценность при проведении вирусологических исследований, а также при разработке средств диагностики, специфической профилактики и лечения COVID-19. Определены факторы и маркеры аттенуации вирусов краснухи и SARS-CoV-2. Установлено, что эти вирусы в процессе культивирования и адаптации к новому хозяину (клетки почки обезьяны Vero) и росту при пониженной температуре приобретают *att* фенотип, детерминируемый рядом уникальных мутаций, не встречающихся у диких штаммов вируса. Показано, что наличие *ts* фенотипа является не единственным условием для аттенуации SARS-CoV-2, поскольку в снижении вирулентности вируса важную роль играет также смена хозяина, которая приводит к утрате мутантным вирусом способности заражать клетки легких человека *in vitro*. Полученные результаты демонстрируют, что холодовая адаптация вирусов краснухи и SARS-CoV-2, проводимая в клетках почки обезьяны Vero, является эффективной стратегией аттенуации этих вирусов. Разработаны методические подходы к выявлению маркеров аттенуации упомянутых вирусов в условиях *in vitro*, которые могут быть использованы в дальнейшем для контроля стабильности фенотипа и генотипа вакцинных штаммов вируса в технологии производства ЖАВ. Таким образом, разработаны принципы получения аттенуированных штаммов вирусов краснухи и SARS-CoV-2, которые по своим биологическим и иммунологическим свойствам могут рассматриваться как кандидатные вакцинные штаммы. В процессе выполнения диссертации было получено и депонировано в базе данных GenBank 160 полных или частичных последовательностей геномов вирусов краснухи, ротавирусов группы А, коронавируса SARS-CoV-2.

Положения, выносимые на защиту

1. В период с 2009 по 2014 гг. основной причиной госпитализации с острым гастроэнтеритом в стационары г. Москвы и внутрибольничной кишечной инфекции у детей в возрасте до 5 лет являлись ротавирусы группы А. Основными тенденциями изменений генетической структуры ротавирусов, циркулировавших в регионе в период 2009 по 2020 гг., было снижение частоты встречаемости генотипа G4P[8]I1 (с 39% до 9%), увеличение доли генотипа G9P[8]I1 (с 6% до 37%), а также появление и распространение в период 2018-2020 гг. не встречавшегося ранее DS-1-подобного реассортантного ротавируса с генотипом G3P[8]I2 (до 24%). Важную роль в возникновении эпидемически значимых вариантов ротавирусов человека играют ротавирусы животного происхождения.

2. На территории РФ циркулируют и широко представлены папилломавирусы высокого онкогенного риска ВПЧ16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 и низкого онкогенного риска ВПЧ6, 11, 44. Доминирующими в структуре выявленных случаев ВПЧ-инфекции являются ВПЧ16 - 13,8%, ВПЧ6 - 10,7%, ВПЧ51 - 6,8%, ВПЧ44 - 6,8%, ВПЧ53 - 6,3%, ВПЧ31 - 5,6%, ВПЧ56 - 5,5%, ВПЧ52 - 5,4%.

3. На территории московского региона циркулируют коронавирусы человека HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1. У детей в возрасте до 5 лет коронавирусы HCoV-

ОС43 и HCoV-NL63 могут являться причиной тяжелых респираторных заболеваний, требующих госпитализации.

4. Обладающий *sa* фенотипом мутант штамма С-77 вируса краснухи в процессе холодовой адаптации в клетках нового хозяина приобрел 13 нуклеотидных замен, из которых 6 несинонимичных, в том числе 4 уникальных, которые играют ключевую роль в приобретении вирусом *sa* и *att* фенотипа. *Sa* вариант штамма С-77 по своим биологическим свойствам может рассматриваться в качестве кандидата для разработки на его основе отечественной вакцины против краснухи.

5. Адаптация SARS-CoV-2 к выращиванию в культуре клеток Vero при пониженной температуре (+23°C) приводит к его аттенуации. В снижении вирулентности вируса важную роль играет как приобретение им *ts* фенотипа, так и адаптация к размножению в клетках нового хозяина, сопряженная со снижением инфекционности вируса по отношению к клеткам человека.

6. Холодовая адаптация SARS-CoV-2 в культуре клеток почки обезьян Vero является эффективной стратегией получения аттенуированных штаммов вируса, обладающих высокой иммуногенностью и протективной активностью. Однократная интраназальная иммунизация золотистых сирийских хомячков *sa* мутантами SARS-CoV-2 вызывает сероконверсию с выработкой вируснейтрализующих антител и защищает животных от продуктивной инфекции и развития тяжелой пневмонии при экспериментальном заражении вирулентным штаммом.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в разработке методологии, планировании, организации и проведении экспериментальных исследований, систематизации и анализе полученных результатов, оформлении результатов в виде публикаций и научных докладов. Основная часть экспериментальных работ была выполнена в лаборатории прикладной вирусологии на базе отдела вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. При написании разделов диссертации 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.2.3, 3.3.1 использованы материалы шести кандидатских диссертаций по специальности 1.5.10. Вирусология, выполненных в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова под научным руководством и при личном участии Файзулова Е.Б., включая диссертации Оксанича А.С. (2008), Никоновой А.А. (2008), Лободанова С.А. (2013), Аммура Ю.И. (2012), Дмитриева Г.В. (2012), Бахтоярова Г.Н. (2016).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 35 научных работ, из них статей, опубликованных в Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Перечень ВАК), а также индексируемых в международных базах Scopus, Springer, RSCI - 33. Получено патентов на изобретение РФ – 2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 1.5.10. Вирусология. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследований: пунктам 6, 7, 10 и 11 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Выводы

1. На основе методов мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ и НПС разработаны тест-системы для дифференциального выявления широкого спектра возбудителей острых респираторных и кишечных вирусных инфекций, а также генетической характеристики РВА.

2. Установлено, что основной причиной госпитализации с острым гастроэнтеритом в стационары г. Москвы и внутрибольничной кишечной инфекцией детей в возрасте до 5 лет в период с 2009 по 2014 гг. являлись РВА. Второй по клинической значимости группой кишечных вирусов были норовирусы.

3. Показано, что ключевой тенденцией в изменении генетической структуры РВА, циркулировавших на территории Московского региона в период с 2009 по 2020 гг., было постепенное снижение частоты встречаемости генотипа G4P[8]I1 (с 39% до 9%), возрастание доли генотипа G9P[8]I1 (с 6% до 37%), а также появление в период 2018-2020 гг. не встречавшегося ранее DS-1-подобного реассортантного штамма G3P[8]I2 (до 24%), имеющего животное происхождение.

4. Установлено, что на территории Российской Федерации циркулируют и широко представлены все известные папилломавирусы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), а также ВПЧ низкого онкогенного риска (ВПЧ6, 11 и 44). В 2019 году в общей структуре доминировали ВПЧ16 - 13,8%, ВПЧ6 - 10,7%, ВПЧ51 - 6,8%, ВПЧ44 - 6,8%, ВПЧ53 - 6,3%, ВПЧ31 - 5,6%, ВПЧ56 - 5,5%, ВПЧ52 - 5,4%.

5. На территории Московского региона выявлена циркуляция сезонных коронавирусов человека HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, что подтверждает тезис об их убиквитарности. Показано, что у детей в возрасте до 5 лет коронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-NL63 могут являться причиной тяжелых респираторных заболеваний, требующих госпитализации.

6. Установлено, что вариант са39 штамма С-77 вируса краснухи в результате холодовой адаптации к культуре клеток Vero приобрел 6 аминокислотных замен, в том числе 4 уникальных, которые играют ключевую роль в приобретении вирусом *sa* и *att* фенотипа. По своим биологическим свойствам вариант са39 может рассматриваться в качестве кандидата для разработки на его основе отечественной вакцины против краснухи.

7. Показано, что в результате адаптации к выращиванию в культуре клеток Vero при пониженной до +23°C температуры SARS-CoV-2 приобретает ряд несинонимичных мутаций в ORF неструктурных (nsp3, nsp4, nsp5, nsp6, nsp9, nsp10, nsp12, nsp16) и структурных (S, E, M) белков, определяющих его *att* фенотип. В снижении вирулентности вируса важную роль играют приобретение им температурной чувствительности и изменение видовой специфичности в результате адаптации к клеткам нового хозяина.

8. Установлено, что однократная интраназальная иммунизация золотистых сирийских хомячков *sa* мутантами SARS-CoV-2 вызывает сероконверсию с образованием нейтрализующих антител и защищает животных от продуктивной инфекции и развития тяжелой пневмонии при экспериментальном заражении вирулентным штаммом. Холодовая адаптация является перспективной стратегией получения *att* штаммов SARS-CoV-2, обладающих высокой иммуногенностью и протективной активностью для чувствительного хозяина.

Официальные оппоненты - Борисевич С.В. д.б.н., профессор, академик РАН, Гребенникова Т.В. д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Зарубаев В.В. д.б.н. – *дали положительные отзывы на диссертацию.*

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации - *дала положительный отзыв на диссертацию.*

Счетная комиссия избрана в составе: председатель – Кюрегян К.К. д.б.н., члены комиссии Никитин Н.А. д.б.н., Колясникова Н.М. д.м.н.

Результаты тайного голосования: при проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов по биологическим наукам (1.5.10. Вирусология), 6 докторов по медицинским наукам (1.5.10. Вирусология), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Протокол тайного голосования утвержден открытым голосованием - единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ: основываясь на результатах тайного голосования присудить ФАЙЗУЛОВУ Евгению Бахтиеровичу ученую степень доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.255.01
профессор, доктор медицинских наук

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук



А.А. Еровиченков

А.В. Белякова

«18» июня 2025 г.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное научное учреждение
"Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М.П. Чумакова РАН" (Институт полиомиелита)
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)
(наименование организации)

Форма по ОКУД
по ОКПО

Код
0301005
01895045

ПРИКАЗ

Номер документа	Дата составления
180-к	02.06.2025

«О возложении полномочий
председателя диссертационного совета 24.1.255.01»

В связи с тем, что буду находиться в служебной командировке и в соответствии
с Приказом Минобрнауки №1093 от 10.11.2017 г. (внесение изм. Приказа
Минобрнауки № 1186 от 14.12.2023 г. п. 22 п.п. 1),

ПРИКАЗЫВАЮ:

Исполнение обязанностей председателя диссертационного совета
18 июня 2025 г. возложить на заместителя председателя диссертационного совета
24.1.255.01 д.м.н., проф. Еровиченкова А.А., по приему к защите диссертации
Файзулоева Е.Б. на тему: «Биологическое разнообразие и факторы
вируслентности вирусов – возбудителей вакциноуправляемых инфекций»,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических
наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Руководитель организации

генеральный директор

(должность)

(личная подпись)

А.А. Ишмухаметов

(расшифровка подписи)

Приказ завизирован:

Главный бухгалтер

Заместитель генерального директора по
научной работе

Начальник юридического отдела

Начальник отдела кадров

(личная подпись)

О.В. Колобаева

(личная подпись)

И.В. Гордейчук

(личная подпись)

А.Г. Кругликова

(личная подпись)

А.И. Симакова

С приказом ознакомлен:

Заместитель председателя диссертационного
совета

(личная подпись)

А.А. Еровиченков



КОПИЯ
ВЕРНА

СПЕЦИАЛИСТ ПО
ПЕРСОНАЛУ 1 КАТЕГОРИИ
БОДРИНА Е. Н.