

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.035.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И  
СЫВОРОТОК ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 22 сентября 2022 № 1

О присуждении Исаевой Ольге Владиславовне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора биологических наук.

Диссертация «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» по специальности 03.02.02 – вирусология принята к защите 20.06.2022 года, протокол № 7, диссертационным советом Д 001.035.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, переулок Малый Казённый, д. 5А, Приказ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Исаева Ольга Владиславовна, 08.07.1964 года рождения.

Диссертацию на соискание учёной степени кандидата биологических наук «Разработка системы внешней оценки качества лабораторных исследований при диагностике вирусных гепатитов В и С» защитила в 2003 году в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает ведущим научным сотрудником отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории вирусных гепатитов отдела вирусологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Научные консультанты:

- доктор биологических наук, профессор РАН Кюрегян Карен Каренович,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел социально-значимых вирусных инфекций, заведующий;

- доктор медицинских наук, профессор Ильченко Людмила Юрьевна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета, профессор.

Официальные оппоненты:

- Карганова Галина Григорьевна, доктор биологических наук, профессор; ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), лаборатория биологии арбовирусов, заведующий;

- Блохина Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор; ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; консультативно-диагностическое отделение, заведующий;

- Туполева Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, отделение инфекционной безопасности трансфузий, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург, в своём положительном отзыве, подписанном заведующей лабораторией вирусных гепатитов доктором медицинских наук, профессором Эсауленко Еленой Владимировной, указала, что диссертация Исаевой Ольги Владиславовны представляет собой новую научную концепцию познания вирусологии и эпидемиологии гепетита дельта в Российской Федерации, что будет способствовать снижению заболеваемости и летальности этой инфекции. По своей актуальности, объёму исследований, методическому уровню, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению работа

полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Соискатель имеет 112 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 55 работ: из них в рецензируемых научных изданиях опубликована 21 (статьи), в материалах международных научных конференций – 24 (тезисы), в прочих печатных изданиях - 10. Авторский вклад 70%, общий объем научных изданий 18,27 усл.п.л.

Основные работы:

1. Исаева, О.В. Дельта-подобные вирусы (Kolmioviridae:Deltavirus) животных и происхождение вируса гепатита D (hepatitis D virus) человека / О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов // **Вопросы вирусологии.** – 2021. – Т. 66. – № 5. – С. 340–345.

2. Impact of Universal Hepatitis B Vaccination on Prevalence, Infection-Associated Morbidity and Mortality, and Circulation of Immune Escape Variants in Russia / К.К. Кюрегян, Т.В. Kozhanova, О.Е. Popova, P.G. Dubrovina, О.В. Isaeva, I.V. Gordeychuk, М.И. Mikhailov // **PLoS One.** – 2016. – Jun, 9. – Vol. 11(6). – doi: 10.1371/journal.pone.0157161. PMID: 27280884; PMCID: PMC4900554.

3. Coverage with Timely Administered Vaccination against Hepatitis B Virus and Its Influence on the Prevalence of HBV Infection in the Regions of Different Endemicity / К.К. Кюрегян, V.S. Kichatova, О.В. Isaeva, I.A. Potemkin, E.Y. Malinnikova, М.А. Lopatukhina, А.А. Karlsen, F.A. Asadi Mobarhan, E.V. Mullin, O.S. Slukinova, M.E. Ignateva, S.S. Sleptsova, E.E. Oglezneva, E.V. Shibrik, M.G. Isaguliants, М.И. Mikhailov // **Vaccines** (Basel). – 2021. – Jan, 23. – Vol. 9(2). – 82 p. – doi: 10.3390/vaccines9020082. PMID: 33498794; PMCID: PMC7912110.

На автореферат диссертации поступили отзывы из:

- УО «Белорусский государственный медицинский университет» от профессора кафедры инфекционных болезней д.м.н., профессора Жаворонка С.В.;

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России от доцента, профессора кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования д.б.н. Калининой О.В.;

- ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от главного научного сотрудника, заведующей лабораторией вирусов лейкозов д.б.н. Бобковой М.Р.;

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава РФ» от заместителя директора по научной работе и инновационному развитию д.м.н. Чуланова В.П.;

- ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от заведующего лабораторией вирусных гепатитов д.м.н., профессора Кузина С.Н.;

- Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики от председателя Комиссии Минздрава Азербайджанской Республики по контролю вирусных гепатитов, заслуженного врача Азербайджанской Республики д.м.н., профессора Мамедова М.К.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. Отмечается, что диссертация Исаевой О.В. является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и имеющей не только фундаментальное, но и большое практическое значение. Результаты исследования значимо повышают эффективность мониторинга за HDV-инфекцией, что однозначно является существенным достижением в совершенствовании стратегии борьбы с гепатитом дельта в регионах Российской Федерации.

Заключается, что по актуальности тематики, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму проведённых исследований диссертация Исаевой О.В. полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.02.02 - вирусология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов по исследованиям и публикациям в области изучаемой проблемы.

**Диссертационный совет отмечает,** что впервые на основании выполненных соискателем исследований представлены сравнительные изменения в динамике циркуляции HBV и HDV-инфекции на эндемичных территориях Российской Федерации. Установлено сохранение циркуляции HBV в вакцинированном поколении, связанное с

недостаточным охватом вакцинацией и нарушениями схемы иммунизации. Установлено значительное снижение и даже прекращение циркуляции HDV-инфекции в эндемичных регионах среди поколений, охваченных вакцинацией против гепатита В при рождении. Выявлено продолжающееся распространение HDV в старших возрастных группах населения эндемичного региона, обусловленное широкой распространенностью HBV среди старшего поколения. Впервые установлено распределение генотипов HBV у пациентов с наличием HDV и определено отсутствие взаимосвязи между генотипами HBV и HDV у данных пациентов. Впервые определены механизмы формирования семейных очагов инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта. Впервые с помощью филодинамического и филогеографического анализа реконструирована история распространения HDV в мире и в РФ в целом, а также определено генетическое разнообразие вариантов HDV, циркулирующих в отдельных регионах – Республиках Тыва, Саха (Якутия) и Дагестан. Реконструирована совместная история распространения HDV и HBV в Республике Тыва. Впервые определены вирусологические факторы, влияющие на прогрессирование хронического гепатита D и его исходы.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что в работе установлены особенности и закономерности циркуляции HDV и HBV в эндемичных регионах в условиях изменяющейся эпидемиологии данных инфекций. Определены особенности взаимоотношений HDV и организма человека.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования, а также методы анализа генома, основанные на применении технологии секвенирования следующего поколения (NGS).

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем,** что на основании полученных данных об особенностях циркуляции HDV и HBV в эндемичных регионах разработан комплекс мер по диагностике, контролю и профилактике вирусного гепатита D. Установлена необходимость строгого контроля качества и охвата вакцинацией против гепатита В, а также реализации программы скрининга на HDV и HBV. Определены возможности и ограничения использования альтернативных образцов при скрининговых исследованиях. Определена перспективность определения генотипа HBV методом иммуноферментного анализа у пациентов с гепатитом D. Установлено, что для

расследования случаев заражения HDV филогенетический анализ фрагмента генома R0, последовательности которого наиболее представлены в базах данных, следует проводить только с помощью Байесовского анализа. Установлена целесообразность мониторинга виремии HDV, уровней HBsAg и АСТ для оценки рисков исхода хронического гепатита D и выбора тактики ведения и лечения пациентов, инфицированных HDV. На основании полученных результатов разработаны и внедрены в практическое применение Методические рекомендации МЗ РФ «Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых».

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что исследования выполнены на значительном фактическом материале с использованием современных технологий. Представленные в диссертации результаты основаны на сравнительном анализе как фрагментов, так и полных последовательностей генома вируса гепатита дельта и фрагментов генома вируса гепатита В с использованием общепринятых математических алгоритмов (с использованием программ MEGA, BEAST и др.); их обоснованность и достоверность не вызывает сомнений.

Анализ результатов диссертационного исследования проведён с использованием комплексного биоинформационного, а также многофакторного и статистического анализа, что исключает возможность ошибочной интерпретации полученных данных.

Основные результаты диссертации опубликованы в ведущих научных изданиях.

**Личный вклад соискателя** заключается в непосредственном участии во всех этапах работы, включая разработку дизайна исследования, научно-информационный поиск по теме диссертации, подготовку обзора литературы, определение цели и задач исследования. Сбор клинических материалов в экспедициях в регионы Российской Федерации проведён лично автором. Разработка алгоритма секвенирования полного генома РНК вируса гепатита дельта, работа с вирусным материалом, пробоподготовка и анализ результатов выполнены автором лично. Также автором лично проведены работы по анализу результатов всех полученных в серологических исследованиях данных и филогенетическому анализу.

Подготовка основных публикаций проведена автором или при непосредственном участии автора.

Соискатель Исаева О.В. ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 22.09.2022 г. диссертационный совет за решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение и существенное значение для практического здравоохранения, принял решение присудить Исаевой О. В. учёную степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 4 докторов наук по специальности 03.02.02 - вирусология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 20, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета

Михайлова Наталья Александровна

Учёный секретарь  
диссертационного совета



Яковлева Ирина Владимировна

22.09.2022 г.