

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ИХБФМ СО РАН  
член-корреспондент РАН,

д.х.н., профессор РАН

Пышный Д.В.

02 июня 2021 г.



## **ОТЗЫВ**

**ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН) - на диссертационную работу Морозовой Ольги Владимировны «Генотиповое разнообразие и филодинамика циркулирующих на территории России ротавирусов, сравнение с вакцинными штаммами», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Острые гастроэнтериты по-прежнему остаются актуальной проблемой здравоохранения во многих регионах мира, и существенный вклад в заболеваемость вносят острые гастроэнтериты детей раннего возраста, вызванные ротавирусами группы А. В Российской Федерации, где детская смертность от ротавирусных гастроэнтеритов находится на низком уровне, нагрузка на бюджет из-за этой инфекции, тем не менее, составляет миллиарды рублей ежегодно.

Для профилактики ротавирусной инфекции в национальные календари более 110 стран введена массовая вакцинация с использованием основных (RotaTeq®, Rotarix®) и региональных ротавирусных вакцин. Это помогло существенно снизить смертность и количество случаев тяжелой ротавирусной инфекции. В Российской Федерации применение вакцины для профилактики ротавирусной инфекции регламентировано лишь по эпидемическим показаниям, и существенного снижения заболеваемости детей ротавирусными гастроэнтеритами не происходит. (Имеющаяся в ряде регионов Российской Федерации тенденция к увеличению числа случаев ротавирусных гастроэнтеритов, скорее всего, связана с улучшением диагностики.) Дополнительный вклад в эпидемиологическую ситуацию с ротавирусной инфекцией вносит достаточно сложный генотипический

пейзаж ротавирусов группы А, циркулирующих в Российской Федерации, поскольку в разных регионах нашей страны генотипический профиль этих вирусов будет отличаться в рамках одного и того же эпидемического сезона. Даже сезонность ротавирусной инфекции будет несколько различаться в зависимости от географической долготы расположения региона.

Учитывая высокую эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость ротавирусных инфекций в Российской Федерации, актуальность исследования Морозовой Ольги Владимировны, не вызывает сомнений. Цель представленной диссертационной работы сформулирована следующим образом – «характеристика генетического разнообразия и расчет филогенетических параметров циркулирующих ротавирусов, их сравнение с вакцинными штаммами».

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Представленная диссертационная работа является, по сути, продолжением систематического многолетнего исследования ротавирусной инфекции, проводимого в Нижнем Новгороде. Тем не менее, в исследовании Морозовой О.В. содержатся новые значимые научные данные. Так, в представленной работе описано генотипическое разнообразие изолятов ротавируса А, циркулировавших в Нижнем Новгороде в период 2016-2020 гг. Впервые было обнаружено доминирование генотипа G2P[4] на этой территории. Впервые определены полногеномные последовательности российских изолятов ротавирусов А с генотипами G4P[8] и G2P[4]. Впервые на территории Российской Федерации обнаружены штаммы ротавируса А с генотипом E3 гена NSP4. При ретроспективном анализе ротавирусов А впервые показана циркуляция изолятов ротавируса А, являющихся двойными межгрупповыми реассортантами Wa- и DS1-подобных ротавирусов А.

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

Фундаментальная значимость результатов определяется объемом полученных Морозовой О.В. новых данных, которые позволяют уточнить понимание механизмов развития эпидемических процессов при ротавирусной инфекции, особенности реально происходящей и возможной эволюции ротавирусов группы А, вероятное появление новых эпидемически значимых вариантов вируса. Особый научно-практический интерес представляют результаты проведенного соискателем детального сравнительного анализа реальных, циркулирующих в Российской Федерации, штаммов ротавируса А и вакцинных

вариантов вируса, что позволяет предсказывать возможное воздействие вакцинации на генетическое разнообразие ротавирусов А.

Кроме того, результаты обнаружения ротавирусов группы А в клинических образцах от госпитализированных детей оперативно сообщались в инфекционный стационар, что могло способствовать оптимизации проводимого лечения. Основные результаты работы также вошли в официальную статистику инфекционной заболеваемости в Нижегородской области. В целом, полученные результаты способствуют совершенствованию эпидемического надзора за ротавирусной инфекцией не только в Нижегородской области, но и в Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы Морозовой О.В. могут представлять интерес для ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», ЦНИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, других научно-исследовательских и образовательных организаций, а также для региональных СЭС и других служб Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

#### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация Морозовой О.В. изложена на 173 страницах, включая Список литературы (44 стр.) и Приложение, состоящее из четырех таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список использованной литературы, который содержит список из 340 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками и 13 таблицами.

Введение содержит все необходимые разделы: «Актуальность темы исследования», «Степень разработанности проблемы», «Цель и задачи работы», «Научная новизна работы», «Теоретическая и практическая значимость работы», «Методология и методы исследования», «Основные положения, выносимые на защиту», «Апробация материалов диссертации», «Вклад автора в диссертационную

работу». Все разделы написаны корректно и соответствуют тому, что изложено в основных главах диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает 4 раздела и содержит описание современной таксономии и молекулярно-биологической характеристики ротавирусов, современных взглядов на формирование иммунного ответа на ротавирусную инфекцию. Важной частью обзора является подглавка, посвященная проблематике разработки первых и современных вакцин против ротавируса группы А. Следует подчеркнуть, что в обзоре приведены исчерпывающе полные данные по перечисленным тематикам, что придает этому обзору самостоятельную ценность. Важно, что приведённые в обзоре данные соответствуют основным задачам, которые решаются в разделе собственных исследований; обзор литературы дает представление об исследуемой области знаний и позволяет оценить новизну и практическую значимость полученных автором результатов.

В главе «Материалы и методы» приведено описание всех подходов и методов, использованных соискателем в работе. Экспериментальные методики описаны четко, а сами использованные методы соответствуют тем методам, которыми пользуются зарубежные исследователи, работающие в данной области.

Глава «Результаты и их обсуждение» состоит из трех разделов. В первом разделе представлены результаты исследования генетического разнообразия ротавирусов А, обнаруженных в Нижегородской области, преимущественно в Нижнем Новгороде, в 2016-2020 гг. Всего выявлено шесть основных генотипов (согласно бинарной номенклатуре ротавирусов А) и восемь минорных; показано общее доминирование генотипа G9[P8]. Также в этой главе описано выявление штаммов ротавируса А, являющихся двойными межгрупповыми реассортантами Wa- и DS1-подобных ротавирусов А, и приведены результаты полногеномного секвенирования ротавирусов А генотипов G4[P8] и G2[P4].

Во втором разделе главы «Результаты и их обсуждение» приведены результаты сравнительного филогенетического анализа ротавирусов А, выявленных в Российской Федерации, и вакцинных штаммов. Соискатель продемонстрировал, что гены, кодирующие основные иммуногенно-значимые белки ротавируса А, у циркулирующих в РФ и вакцинных штаммов этого вируса относятся к разным генетическим группам.

В третьем разделе главы «Результаты и их обсуждение» показаны результаты анализа аминокислотного состава вероятных В- и Т-клеточных эпитопов, экспонированных на поверхности основных иммуногенно-значимых

белков ротавируса А, у штаммов, встречающихся в Российской Федерации, по сравнению с таковыми вакцинных штаммов вируса. Автор показывает, что в конформационных эпитопах основных генотипов ротавируса А российских штаммов встречаются аминокислотные замены по сравнению с таковыми вакцинных штаммов.

В главе «Заключение» суммированы все полученные автором результаты. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, они четко сформулированы, закономерно вытекают из полученных результатов и полностью обоснованы.

Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы 7 статей в отечественных и зарубежных научных журналах; результаты неоднократно представлялись на всероссийских научных конференциях.

В целом, текст диссертации написан ясно и логично, аккуратно оформлен, содержит минимальное количество опечаток и синтаксических ошибок.

#### **Достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы**

Достоверность полученных результатов определяется большим объёмом исследований, проведённых с использованием набора молекулярно-генетических методов. Автором исследовано более шести тысяч образцов фекалий детей, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом острая кишечная инфекция в 2016–2020 гг. В 1661 ротавирус-положительных образцов определен генотип вируса, секвенированы сотни нуклеотидных последовательностей генома ротавируса А; проведено полногеномное секвенирование двух изолятов вируса. В работе использованы современные методы исследования, применяемые большинством исследователей, работающих в данной области науки.

#### **Замечания к диссертационной работе**

Замечания к данной работе либо дискуссионные, либо имеют технический характер.

1. Соискатель в первом разделе главы «Результаты и их обсуждение» описывает генотипическое разнообразие ротавирусов А, выявленных в Нижнем Новгороде в различные сезоны 2016-2020 гг., однако, отсутствуют критерии выделения этих сезонов; не ясно, какие месяцы года они охватывали.
2. Также в этом разделе отсутствует данные о возрастном распределении госпитализированных с ротавирусной инфекцией и помесечном распределении

выявленных генетических вариантов. Количество проанализированных клинических образцов вполне позволяло провести такой эпидемиологический анализ и выявить определенные закономерности.

3. Соискатель, введя вполне корректное сокращение «РВА» (ротавирусы вида А), часто не использовал это сокращение, употребляя термин «ротавирусы», что не является абсолютно правильным, так как данная диссертационная работа посвящена изучению выявляемых в Российской Федерации ротавирусов только группы А, а в нашей стране встречаются и другие ротавирусы, в том числе и у пациентов раннего возраста. Эта же неточность содержится и в названии диссертации, и в цели.

4. Большинство рисунков и часть таблиц в главе «Результаты и их обсуждение» не сопровождаются исчерпывающими подписями, и читателю приходится гадать, что имел в виду соискатель, используя «загадочные» разноцветные значки в рисунках. Следует помнить, что подпись к рисунку или таблице, включая расшифровку под таблицей, должны быть исчерпывающими, чтобы читателю не приходилось искать в тексте данные о материале, использованном для составления филогенетического дерева, таблицы и т.д.

Следует повторить, что приведенные замечания являются дискуссионными или техническими и не снижают научной ценности представленной диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Морозовой Ольги Владимировны «Генотиповое разнообразие и филодинамика циркулирующих на территории России ротавирусов, сравнение с вакцинными штаммами», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является самостоятельным и законченным научным исследованием, содержащим новые данные, часть из которых обладает важной научно-практической значимостью. Научные положения, заключение и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы объёмом проведённых исследований, корректными методическими подходами и использованием современных методов исследования. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений.

Актуальность поставленных и решённых в ходе диссертационной работы задач, большой объём проведённых научных исследований и качество анализа данных, новизна и высокая научно-практическая значимость полученных

результатов, обоснованность приводимых выводов позволяют заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, перечисленным в п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24.09.2013 №842 с изменениями от 21.04.2016 №335; 335; от 02.08.2016 № 748; от 29.05.2017 №650; от 01.10.2018 №1168. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.02.02 – вирусология, а ее автор, Морозова Ольга Владимировна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.02 – вирусология.

Отзыв на диссертационную работу Морозовой Ольги Владимировны был рассмотрен и утвержден на заседании межлабораторного научного семинара «Молекулярная биология и биотехнология» ИХБФМ СО РАН (протокол № 5 от 26.05.2021 года).

Зав. лабораторией молекулярной микробиологии  
ИХБФМ СО РАН  
д.б.н., доцент

Тикунова Н.В.

Подпись Н.В.Тикуновой заверяю.  
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН  
к.х.н.



Пестряков П.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН),  
Новосибирск, 630090, пр-т академика Лаврентьева, д.8.  
Тел. +7(383)363-51-50; e-mail: [niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru); [www.niboch.nsc.ru](http://www.niboch.nsc.ru)