

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  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета 19.12.17 г № 5

О присуждении Соболеву Ивану Андреевичу, Российская Федерация, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изменчивость поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, циркулировавших на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013 гг.» по специальности 03.02.02 – вирусология принята к защите 11 октября 2017 г., протокол № 4 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 2013г.

**Соискатель** – Соболев Иван Андреевич, 1987 года рождения, в 2010 году окончил "Новосибирский государственный университет" (НГУ).

В 2013 году окончил обучение в очной аспирантуре на базе Федерального бюджетного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). С 2010 по 2013 гг. работал в должности младшего научного сотрудника в ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор", с 2013г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения "Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины" (НИИЭКМ).

**Диссертация выполнена в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины" (НИИЭКМ).**

**Научный руководитель** – доктор биологических наук, профессор Шестопапов Александр Михайлович, врио директора НИИЭКМ.

**Официальные оппоненты:**

Игнатьев Георгий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГУП СПб научно-исследовательский институт вакцин и сывороток по научной работе;

Щелканов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий научной лабораторией экологии микроорганизмов Дальневосточного Федерального университета, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ Биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН

дали положительные отзывы о диссертации, содержащие следующие вопросы и замечания:

1. В разделе «Результаты собственных исследований», при описании нуклеотидных и аминокислотных последовательностей HA и NA вирусов гриппа в отдельные эпидемические сезоны, текст перегружен однообразными и повторяющимися синтаксическими конструкциями.

2. В работе подробно проанализированы HA и NA вирусов гриппа, но абсолютно не затронуты внутренние белки и сегменты генома их кодирующие.

3. Автор не приводит никаких данных о связи выявленных изменений с клиническими проявлениями заболевания, а также с наличием или отсутствием вакцинации. Понятно, что это выходит за рамки смыслового ядра работы, но необходимо было на мой взгляд, хотя бы объяснить, почему такие данные (представляющие колоссальный практический интерес) не были собраны.

4. Иллюстративный материал (в частности, филогенетические сети) не всегда удобен для восприятия – следовало бы использовать составные дендрограммы.

5. В библиографическом перечне крайне скудно (я бы даже применил термин «неоправданно убого») представлены работы отечественных ученых, что явно не соответствует уровню их вклада в разработку обсуждаемой проблематики.

6. Разумеется, автору не удалось избежать орфографических и пунктуационных ошибок, опечаток и неудачных смысловых конструкций. Однако, это свойственно всякой объемной рукописи.

7. В работе присутствует некоторое число опечаток и «неудачных» формулировок.

8. В Главе 4 автор мог привести сравнительный филогенетический анализ со штаммами, циркулировавшими в соседних с азиатской частью РФ странах (Китай, Япония).

**Ведущая организация** Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Бурцевой Еленой Ивановной, доктором медицинских наук, руководителем лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, указала, что диссертационное исследование Соболева И.А. по актуальности, методическому уровню, значимости полученных результатов и выводов, количеству публикаций в рецензируемых научных изданиях соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее соискатель Соболев Иван Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 - вирусология.

Положительно оценивая работу в целом, подчеркивая ее актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость, отзыв содержит замечания:

1. Проведена большая аналитическая работа по генетическому разнообразию вирусов гриппа А(Н3N2) и В, выделенных на территории азиатской части РФ, других регионов нашей страны и стран мира. К сожалению, в выводах четко не представлены данные отличий/особенностей изученных автором штаммов.

2. Список цитируемой литературы содержит только 6 работ отечественных исследователей из общего числа - 228.

**Соискатель имеет 20** печатных работ по теме диссертации, в том числе 6 статей в 4 реферируемых российских журналах из списка ВАК и в 2 международных журналах, а также в тезисы докладов на российских и международных конференциях.

#### **Наиболее значительные работы:**

1. **Sobolev I.** Molecular genetic analysis of influenza A/H3N2 virus strains isolated in Western Siberia in the 2010-2011 epidemic season / **Sobolev I**, Kurskaya O, Susloparov I, Ilyicheva T, Shestopalov A. // Infect Genet Evol. - 12(8). - 2012. - P. 1694-1698 - DOI: 10.1016/j.meegid.2012.07.014.

2. Ilyicheva T. Monitoring of influenza viruses in Western Siberia in 2008-2012 / Ilyicheva T, **Sobolev I**, Susloparov I, Kurskaya O, Durymanov A, Sharshov K, Shestopalov A. // Infect Genet Evol. - 20. - 2013. - P. 177-187. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.025.

3. Курская О.Г. Анализ эпидемиологической ситуации по гриппу на юге Западной Сибири в 2012-2013 гг. / Курская О.Г., Дурьманов А.Г., **Соболев И.А.**, Иванова Е.В., Гречко С.Н., Логиновских Н.В., Горбатовская Л.М., Беспалов В.С., Ильичева Т.Н., Михеев В.Н., Рыжиков А.Б. // Сибирский научный медицинский журнал. - Т. 34. - № 1. – 2014. - С. 48-53.

4. Курская О.Г. Анализ эпидемической ситуации по гриппу в 2011-2012 годах в Западной Сибири / Курская О.Г., **Соболев И.А.**, Дурьманов А.Г.,

Дронова С.А., Шестопалов А.М., Ильичева Т.Н. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - Т. 11 - № 1. – 2013. - С. 118-124.

5. **Соболев И.А.** Изменчивость вируса гриппа типа А / Соболев И.А., Курская О.Г., Шаршов К.А., Прокопьева Е.А., Алексеев А.Ю., Гаджиев А.А., Шестопалов А.М. // Юг России: экология, развитие - Т. 11. - № 1. -2016. - С. 170-177.

6. **Соболев И.А.** Эпидемиологическая ситуация по гриппу на юге Западной Сибири в 2011-2012 гг. / **Соболев И.А.**, Курская О.Г., Иванова Е.В., Дурыманов А.Г., Ильичева Т.Н., Михеев В.Н., Шестопалов А.М. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук - № 5-1 (87). – 2012. -С. 122-126.

На разосланные авторефераты диссертации получены отзывы из следующих учреждений:

1. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв составила: д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Николаева И.В. Отзыв положительный. Замечаний нет.

2. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Отзыв составил: д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделом Эпидемиологии и микробиологии Огарков Олег Борисович. Отзыв положительный. Замечаний нет.

3. ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности - ВНИВИ». Отзыв составила: д.б.н., зав. лабораторией иммунологии Ефимова М.А. Отзыв положительный. Замечаний нет.

4. ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН. Отзыв составил: к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномики отдела регуляции генетических процессов Максимов Даниил Александрович. Отзыв положительный. Замечаний нет.

5. ФАНО ФГБУН «Лимнологический институт» СО РАН. Отзыв составил: д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики Щербаков Дмитрий Юрьевич. Отзыв положительный. Замечаний нет.

6. «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН. Отзыв составил: к.б.н., научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Марков Олег Владимирович. Отзыв положительный. Замечаний нет.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой квалификацией, интересом к тематике представленного научного исследования, собственными достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций по теме диссертации и 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:**

- **подтверждено**, что на территории азиатской части РФ в течение эпидемических сезонов 2008-2009 гг., 2010-2011 гг., 2011-2012 гг. и 2012-2013 гг. в человеческой популяции циркулировали вирусы гриппа типа А субтипов H3N2, H1N1) (сезонный вариант, обнаруживался в сезон 2008-2009), H1N1pdm09 (пандемический вариант, обнаруживался с сезона 2009-2010 гг.) и типа В генетических линий В/Victoria и В/Yamagata (выявлена совместная циркуляция двух линий в течение эпидемического сезона 2011-2012 гг.);

- **определена** структура филогенетических связей штаммов вирусов гриппа А(H3N2) и В, указывающая на гетерогенность вирусной популяции и свидетельствующая о множественных заносах различных вариантов патогена на территорию азиатской части РФ с 2008 по 2013 гг;

- **показано**, что в течение пандемического сезона 2009-2010 гг. и постпандемического сезона 2010-2011 гг. в азиатской части РФ произошло

значительное изменение генетического разнообразия вирусов гриппа А(Н3N2) и В;

- **показано**, что в течение всех четырех эпидемических сезонов (2008-2009, 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013 гг.) накопление аминокислотных замен в поверхностных гликопротеинах исследованных изолятов вируса гриппа происходило по ограниченному числу позиций;

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- **показано** генетическое разнообразие штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, выделенных на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013 гг;
- **выявлены** основные аминокислотные позиции, в которых происходили мутации в течение четырех эпидемических сезонов;
- **охарактеризована** изменчивость поверхностных гликопротеинов, а также кодирующих их сегментов генома;
- **показано**, что различия между аминокислотными последовательностями NA штаммов вирусов гриппа В разных эпидемических сезонов превышали различия между последовательностями HA.

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

- **депонированы** в Коллекцию микроорганизмов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» штаммы вируса сезонного гриппа различных типов/субтипов, циркулировавших в азиатской части РФ в 2008-2013 гг., которые могут быть использованы для приготовления диагностических препаратов, а также для сравнительного анализа биологических свойств штаммов;
- **предложены** для визуализации филогенетических связей и оценки различий в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях методы филогенетических сетей и тепловых карт на основе матриц попарных эволюционных дистанций;
- **применение результатов** работы будет заключаться в возможности использования депонированных в международных базах генетической информации GenBank и GISAID нуклеотидных

последовательностей HA и NA для проведения филогенетического анализа и установления генетического родства штаммов вирусов гриппа A(H3N2) и B, что может быть использовано для прогнозирования вектора изменчивости сезонных вариантов вируса гриппа, изучения эволюции эпидемических вариантов вируса гриппа, а также при формировании состава вакцины.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

- **результаты подтверждаются** достаточным количеством исследований и научно обоснованной интерпретацией;
- установлено, что полученные в ходе исследования факты **не противоречат** данным, которые представлены в независимых источниках ранее, при этом **существенно расширяют** понимание отдельных аспектов изучаемого вопроса;
- в работе были **использованы адекватные современные** экспериментальные вирусологические и молекулярно-биологические методы, а также методы компьютерного анализа со статистической обработкой результатов.

**Личный вклад соискателя** состоит в самостоятельном проведении лабораторных исследований (выделение РНК вируса гриппа, обратная транскрипция, амплификация нуклеиновых кислот, секвенирование методом Сэнгера, филогенетический анализ), статистической обработке и анализе полученных результатов. Автором осуществлен аналитический обзор литературы, интерпретация и изложение полученных данных, формулирование выводов, а также подготовка основных публикаций по теме работы.

На заседании **19 декабря 2017 года** диссертационный совет Д 001.043.01 сделал вывод о том, что диссертация «Изменчивость поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа A(H3N2) и B, циркулировавших на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013 гг.» 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 Соболеву Ивану Андреевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против 1, недействительных бюллетеней 0.

Председатель  
диссертационного совета Д 001.043.01  
доктор биологических наук

Жилинская И.Н.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.043.01  
кандидат биологических наук

Амосова И.В.

19 декабря 2017 г.