

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» Каргановой Галины Григорьевны на диссертационную работу Охотиной Юлии Сергеевны «Комплексная характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология»**

Вирус клещевого энцефалита (КЭ) является одним из основных переносимых клещами арбовирусов на территории Евразии, обладающим высоким эпидемиологическим потенциалом. Заболеваемость КЭ остается в России на уровне около 2000 тысяч случаев в год, а 25 лет тому назад наблюдался беспрецедентный подъем заболеваемости в Европе и РФ с увеличением числа тяжелых форм, связанных с инвалидизацией. По-видимому, высокий уровень вакцинации и противоэпидемических мероприятий позволяет осуществлять контроль этого заболевания. Для эффективности противовирусных мероприятий необходимы долгосрочные прогнозы изменения ареала и свойств вируса на фоне возможных изменений экологической обстановки.

Вирус КЭ хорошо изучен с точки зрения, как молекулярно-биологических характеристик, так и различных экологических аспектов. В научной литературе много работ, посвященных изменчивости вируса, филогенетическому анализу, влиянию основных хозяев - клещей и прокормителей - на свойства вирусной популяции. В настоящее время в ГенБанке представлено большое число полных геномов штаммов/изолятов вируса, полученных в разное время и в разных регионах мира, и на основе филогенетического анализа мы можем сделать вывод о том, что для этого вируса характерно существование высокостабильных с генетической точки зрения локальных популяций, с одной стороны, и возможность переноса вариантов вируса на большие расстояния за счет миграции птиц и человеческого фактора. Тем не менее, периодически необходим анализ всего массива данных на определенные моменты времени, поскольку таким образом можно получить информацию о тенденциях в эволюции вируса и понять факторы, которые

определяют особенности вирусной популяции в определенных условиях. Очевидно, что адаптация вируса к новым экологическим условиям является основным фактором, обуславливающим появление вариантов с измененными патогенетическими характеристиками. Варианты вируса КЭ европейского подтипа, связанного с клещом. *ricinus*, которые регулярно находят в Сибири, где основным вектором служит *I.persulcatus*, являются идеальным объектом для изучения подобных процессов.

Диссертационная работа Охотиной Ю.С. посвящена характеристике вируса КЭ европейского подтипа, выявляемого на территории Сибири. Автор использовал комплексный подход к описанию вирусов, что является большим достоинством данной работы.

Диссертационная работа построена по классической схеме и включает введение, список использованных сокращений, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и список использованной литературы. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 24 таблицами. Список литературы включает 196 источников.

В главе «Введение» автором сформулированы актуальность работы, цель и задачи проводимого исследования, научная новизна и значимость полученных результатов. На мой взгляд, теоретическая значимость полученных результатов оценена недостаточно, поскольку информация об адаптации к новым экологическим условиям, описанная для вируса КЭ, может быть актуальна и для других переносимых клещами ортофлавивирусов, например, омской геморрагической лихорадки или Повассан.

Обзор литературы состоит из 4 разделов. В первом разделе автор приводит современную таксономию ортофлавивирусов. В марте 2023 года ICTV внес некоторые изменения в названия представителей семейства *Flaviviridae*. Род *Flavivirus* переименован в *Orthoflavivirus*, и вирусы получили свои новые названия, например, вирус клещевого энцефалита теперь называется *Orthoflavivirus encephalitidis*. К сожалению, это не нашло отражения в данном разделе. Далее рассматриваются строение вириона и организация генома вируса КЭ. В следующем разделе приводится подробное описание европейского подтипа вируса КЭ. Здесь

приводятся таблица и карта, отражающая распространение разных подтипов вируса на территории РФ. Это полезная информация. Как я поняла, анализ был проведен диссертантом и хорошо бы смотрелся в разделе «Результаты». Последняя часть обзора литературы посвящена вопросам эволюции этого вируса.

В главе «Материалы и методы» приведены используемые в работе экспериментальные методы и вирусы. На мой взгляд, здесь не хватает более полного описания определения нуклеотидной последовательности нетранслируемых областей геномов.

Глава «Результаты и обсуждение» включает 5 больших разделов, посвященных разным этапам работы. В первом разделе автор приводит результаты филогенетического анализа полных геномов штаммов европейского подтипа вируса КЭ, представленных в ГенБанке.

Во втором разделе рассматриваются генетические особенности штаммов европейского подтипа, выявленные в Западной и Восточной Сибири. Важным наблюдением, представленным в данной главе, является то факт, что уровень дивергенции между геномами штаммов вируса КЭ европейского подтипа из Сибири сопоставим или больше, чем различия между штаммами этого подтипа из Европы. Однако, к сожалению, это написано в тексте, но отсутствует таблица, демонстрирующая эти данные. Обращают на себя внимание и описанные аминокислотные различия между штаммами из Западной и Восточной Сибири. Для полноценного анализа очень не хватает более детального сравнения с геномами штаммов из Европы. Представленные данные указывают на родительский эффект, связанный с заносом вирусов из разных районов Европы, хотя нельзя исключить и разное селективное воздействие на вирусную популяцию из-за экологических особенностей.

В следующем разделе представлены фенотипические характеристики европейских штаммов из Сибири. Как и следовало ожидать, не было установлено какой-либо корреляции между фенотипическими характеристиками и различиями в геноме исследованных вирусов.

Особый интерес представляют эколого-географические характеристики районов Сибири, откуда были изолированы штаммы европейского подтипа. Очевидно, что основным хозяином для вируса на всей территории является клещ *I.*

*persulcatus*, а прокормители, климат и ландшафт различаются. Представленная карта хорошо демонстрирует, что изоляция европейского подтипа не регистрируется в зоне тайги и приурочена к степной зоне и зоне смешанных лесов с более умеренным климатом, где наряду с *I. persulcatus* в циркуляции вируса могут принимать участие клещи рода *Dermacentor* и *H. concinna*.

Последний раздел посвящен определению эволюционного возраста популяции вируса КЭ европейского подтипа из Западной и Восточной Сибири.

Раздел «Результатов» завершается Заключением, где обобщаются полученные результаты и делается вывод о том, что европейский подтип вируса КЭ успешно интродуцировался в экосистемы Западной и Восточной Сибири. Тем не менее, более подробное обсуждение возможности регулярного заноса вируса из Европы и Кореи с учетом комплексной характеристики сибирских штаммов значительно украсило бы данный раздел.

В качестве замечаний хотелось бы отметить, что при проведении сравнения вирусов из Сибири и Европы важно использовать максимально возможную выборку. Очевидно, что автор опирался на вполне конкретные принципы отбора геномов, взятых для сравнения, но в работе об этом практически ничего не написано. Приведены интересные данные и получена полезная информация, но более детальное обсуждение результатов значительно улучшило бы восприятие работы. Есть замечания к выводам. На мой взгляд, экспериментальных данных недостаточно для 5 вывода.

Карты и рисунки смотрятся очень хорошо. На ряду с этим в работе имеется небольшое количество стилистических и орфографических ошибок, иногда требуются более четкие формулировки.

Замечания не снижают значимости полученных результатов, поскольку в работе представлена комплексная информация на определенный момент интродукции европейского подтипа вируса КЭ в новые экологические условия, что, возможно, является истоком появления нового варианта/подтипа этого вируса.

Диссертация Охотиной Юлии Сергеевны на тему: «Комплексная характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 - «Вирусология»,

соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14, Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №1786 от 26.10.2023 г, с изм. внесенными №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, кандидата наук, а её автор Охотина Юлия Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 - «Вирусология».

**Официальный оппонент:**

Заведующий лабораторией биологии арбовирусов

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

профессор, доктор биологических наук

e-mail: karganova\_gg@chumakovs.su

тел.: +7(495)841-9096 (доб. 32-60)

Карганова Галина Григорьевна

Подпись проф., д.б.н. Г.Г. Каргановой заверяю.

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

кандидат биологических наук



Белякова А.В.

« 28 » 02 2024 г.

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). Адрес: 108819, г. Москва, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. Тел. +7(495)531-01-71; e-mail: sue\_polio@chumakovs.su; www.chumakovs.ru.