

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Охотиной Юлии Сергеевны «Комплексная характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 - вирусология

Еще не так давно, вплоть до конца XX столетия многие ученые, преимущественно за пределами РФ полагали, что генетическое разнообразие вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) ограничивается двумя субтипами – дальневосточным и европейским. Согласно этим представлениям, вся азиатская часть России, а также пространство восточней Волги до Урала – территория обитания исключительно дальневосточного субтипа, а западнее, вплоть до государственных границ – место обитания обоих субтипов, как дальневосточного, так и европейского. Что касается зарубежной Европы, там была зафиксирована циркуляция только европейского субтипа ВКЭ. Тем временем работами В.В. Погодиной и др. в 1970-х-1980-х годах был выявлен, а затем многократно подтвержден многими отечественными и зарубежными исследователями третий – сибирский субтип, который по современным данным превалирует не только в Сибири, но и в пределах всего ареала ВКЭ в России. Позже в Сибири установлена циркуляция еще одного субтипа – байкальского, а на территории Китая – гималайского. По мере изучения природной генетической variability ВКЭ накапливались и противоречащие каноническим представлениям данные, свидетельствующие о существовании в природных очагах Западной и Восточной Сибири не только вышеперечисленных вариантов, но и европейского субтипа ВКЭ (ВКЭ-ЕС), что выглядело довольно неожиданно, хотя затем было неоднократно подтверждено. Складывалась новая концепция генетического разнообразия ВКЭ, формирование которой нуждалась в специальных исследованиях.

Исходя из этих посылок, актуальность диссертационной работы Охотиной Юлии Сергеевны, посвященной выявлению генетических, фенотипических, экологических и эволюционных особенностей вируса клещевого энцефалита европейского субтипа (ВКЭ-ЕС), циркулирующего на территории Сибири, за пределами ареала его основного переносчика и резервуарного хозяина - клеща *Ixodes ricinus* не вызывает никаких сомнений. Об этом же свидетельствуют данные о росте заболеваемости КЭ в зарубежной Европе, увеличении числа стран, в которых регистрируются случаи КЭ, появлении сведений о тяжелых и даже летальных случаях КЭ, ассоциированных с ВКЭ-ЕС. Значительные отличия экосистем Европы и Сибири, на территории которых отмечается циркуляция данного варианта вируса, требует проведения сравнительного анализа генетических и биологических свойств штаммов ВКЭ-ЕС, изолированных в удаленных друг от друга точках ареала. Наличие противоречивых результатов, полученных при реконструкции эволюционной истории ВКЭ разными авторами, свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этом направлении, установления хронологии и механизмов появления этого варианта вируса на территории Сибири.

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Диссертантом впервые получена комплексная характеристика ВКЭ-ЕС на территории Сибири, которая включает описание его генетических, биологических свойств и особенностей экологии. В ходе проведенных исследований впервые установлено, что на территории Сибири циркулируют два генетических варианта ВК-ЕС, которые различаются между собой по сочетаниям аминокислотных замен в девяти из десяти белков вируса, определено приблизительное время дивергенции этих вариантов вируса друг от друга и от их общего предка. Впервые у штаммов ВКЭ-ЕС из Сибири обнаружены протяженные делеции в вариабельной части 3'-нетранслируемой области генома, которые рассматривались рядом авторов как один из признаков, влияющих на вирулентность. При этом прямой

корреляционной связи между длиной делеций в 3'-UTR, источником изоляции и степенью вирулентности исследуемых в данной работе штаммов ВКЭ-ЕС не выявлено. Впервые описаны особенности экологии ВКЭ-ЕС в Сибири. Показано, что ВКЭ-ЕС на территории изучаемого региона циркулирует в условиях экосистем, различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту и в отличие от ВКЭ-ЕС из Европы имеет другого основного переносчика, которым является клещ *I. persulcatus*. Также диссертантом установлено, что спектр мелких млекопитающих, поддерживающих циркуляцию данного варианта вируса на территории Сибирского региона, имеет отличия от такового на территории Европы.

Все эти данные являются весомым вкладом в учение о клещевом энцефалите и в современные представления об особенностях его этиологии на высоко эндемичной территории Сибири, что и определяет теоретическую значимость диссертационной работы Охотиной Ю.С.

Полученные данные также важны с практической точки зрения, т.к. учет факта циркуляции ВКЭ-ЕС на территории Сибири и его участия в региональной инфекционной патологии необходим для повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения этой инфекции. Хотелось бы в этой связи отметить, как уместный и положительный факт, проведение диссертанткой серии генетических исследований, выявляющих фенотипические признаки циркулирующих в Сибири ВКЭ-ИС, что позволило наряду с установлением структуры геномов и филогении этих вирусов, выявить их вирулентные свойства. Практическим итогом исследования является созданная при участии диссертанта база данных «Генетические и фенотипические свойства штаммов вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, изолированных на территории Евразии» (свидетельство о государственной регистрации № 2017620500 от 3.05.2017 г.), а также депонирование в международную электронную базу данных GenBank полногеномных последовательностей восьми штаммов ВКЭ-ЕС из Сибири.

Оценивая позитивно попытку автора прояснить хронологию и механизм появления ВКЭ-ЕС в Сибири, отметим, что, к сожалению, полученные данные пока не дают ответов на возникающие вопросы. Сам факт встраивания ВКЭ-ЕС в азиатские природные станции идет в разрез с имеющимися версиями реконструкции филогеографии клещевых флавивирусов. Например, согласно работе Heinze et al. (2012), европейский субтип ВКЭ сформировался в Западной Европе около 1750 лет тому назад, а родственные вирусы комплекса КЭ укоренились в разных районах Европы – в диапазоне 2500-1000 лет, постепенно отпочковываясь от основного ствола клещевых флавивирусов в ходе продвижения на запад. Каким образом ВКЭ-ЕС появился в Сибири на тысячу с лишним лет позже? Версия о заносе европейского субтипа в Сибирь переселенцами скорей всего мало перспективна, поскольку, по-видимому, большинство районов, откуда эти люди выезжали (Центральная Россия, Украина), не являются эндемичными по КЭ. Очевидно, адекватный ответ на этот вопрос нуждается в анализе существенно большего числа данных. Нет сомнения, что распространение ВКЭ-ЕС за пределами основного ареала требует дальнейшего изучения, так же, как и филогеография этого и других генетических типов ВКЭ.

Результаты работы отражены в 16 научных публикациях в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, двух коллективных монографиях. Полученные данные широко апробированы на международных и всероссийских научных конференциях.

Диссертационная работа Савиновой Ю.С. соответствует формуле специальности 1.5.10 - вирусология (пп. 4, 6, 8, 9).

В целом, автореферат отражает суть проделанной работы, написан хорошим научным языком, составлен с соблюдением установленных требований, изложен логично и аргументировано. Выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Вопросы, поднятые в отзыве, высказаны

в порядке дискуссии и не снижают позитивного впечатления и высокой оценки работы.

Таким образом, на основании ознакомления с авторефератом считаю, что диссертационная работа Охотиной Юлии Сергеевны является завершённой квалификационной работой, которая по степени актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ №426 от 20.03.2021), предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

22 февраля 2024 года

Главный научный сотрудник Лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов,
НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского,
НИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ России
Академик РАН, доктор медицинских наук
профессор

Злобин Владимир Игоревич

Автор отзыва согласен на обработку персональных данных.

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (НИЦЭМ им. Гамалеи)

Адрес учреждения: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, дом 18

Телефон: +7 (499) 193-30-01

Адрес электронной почты: info@gamaleya.org

Подпись Злобина В.И. заверяю:

Ученый секретарь НИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи
МЗ России канд. биол. наук



Сысолятина Елена Владимировна