

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Шустовой Елены Юрьевны на тему: «Роль рекомбинации и межвидового
перехода в возникновении циркулирующих вариантов энтеровирусов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.10. Вирусология**

Актуальность исследования

Актуальность темы исследования, посвященного определению закономерностей рекомбинационной изменчивости энтеровирусов и ее роли в формировании синдромального профиля заболеваний, а также реализации гостальной адаптации является несомненной. Рекомбинационные события, являясь труднопрогнозируемой и масштабной по своим последствиям формой генетической изменчивости, способны приводить к быстрому и существенному изменению синдромальной специфичности инфекций, вызванных энтеровирусами человека и приходе в его популяцию новых таксономических групп энтеровирусов из различных природных резервуаров, обладающих в том числе пандемичным потенциалом.

В настоящее время детальные особенности реализации рекомбинационной изменчивости у различных видов и типов энтеровирусов изучены недостаточно полно.

С учетом вышеизложенного, можно отметить, что диссертационная работа Шустовой Елены Юрьевны, в которой изучаются закономерности рекомбинационных событий у различных типов энтеровирусов и их роль в реализации межвидового перехода является безусловно актуальной, а ее связь с биологической наукой (вирусология) и с прикладными аспектами геномного надзора за энтеровирусами очевидна.

Целью проведенной работы явилось изучение закономерности рекомбинационных событий у различных типов энтеровирусов и их роль в реализации межвидового перехода.

Для достижения заявленной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Сформировать выборку энтеровирусов вида А различных типов с широким географическим и временным охватом.
2. Провести филогенетический анализ энтеровирусов вида А по трем участкам генома с использованием метода молекулярного датирования.

3. Оценить общие закономерности рекомбинации у энтеровирусов вида А друг относительно друга и относительно прототипных штаммов энтеровирусов.
4. С помощью филогенетического анализа участков генома вирусов везикулярной болезни свиней изучить эпизод межвидового перехода.

Научная новизна исследования

В работе впервые проведена оценка временной динамики рекомбинационных событий в различных участках генома разных типов энтеровирусов кластера А. Охарактеризованы частоты рекомбинаций в «горячих точках», фланкирующих капсид VP1-2A, VP1-2C и 2C/3D. Автором впервые реконструирована эволюция возбудителя вспышки везикулярной болезни свиней T75.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы автором были выявлены различия в частотах рекомбинации энтеровирусов вида А, позволившие ранжировать их на три группы с разной частотой рекомбинационных событий. Дифференцированный подход к оценке вероятности рекомбинационной изменчивости у разных типов энтеровирусов вида А позволяет более точно оценивать вероятность изменения клинической картины ассоциированных с ними заболеваний и возможность межвидового перехода данных патогенов.

Оценка содержания работы

Диссертация Шустовой Е.Ю. построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, полученных результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературных источников. Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 39 рисунков и 25 таблиц. Список литературы состоит из 227 источников.

В первой главе работы, посвященной обзору литературы, автором приводятся современные данные по таксономии энтеровирусов, строению вирионов, организации генома, особенностям их репликативного цикла и рецепторным взаимодействиям с клетками хозяина. Кратко представлена синдромальная характеристика энтеровирусных инфекций. Отдельно освещены вопросы внутритиповой и межтиповой рекомбинаций у энтеровирусов, описаны репликативный и нерепликативный механизмы ее формирования. Объективно раскрыта тема роли репликативной изменчивости в эволюции энтеровирусов. Подробно описана методология байесовского филогенетического анализа, используемого для

хронологической реконструкции эволюционных событий в геномах циркулирующих энтеровирусов. Заключает главу раздел, посвященный проблеме межвидовой передачи энтеровирусов, методологии ее изучения и исторических примерах, свидетельствующих о потенциально высокой актуальности данного вопроса.

Во второй «Материалы и методы» дана исчерпывающая характеристика штаммов энтеровирусов и клеточных линий, использованных в работе. В работу были включены 80 штаммов энтеровирусов, изолированных с территории России и стран СНГ от лиц с широким спектром клинической симптоматики а также 20 прототипных коллекционных штаммов. Представлено описание использованных в работе методик молекулярно-биологических исследований, включающее различные этапы исследований и алгоритмы анализа их результатов. Методология исследований, используемая автором может быть охарактеризована как эффективная, актуальная для современного состояния изучения данной проблемы и соответствующая поставленным задачам.

Третья глава работы посвящена описанию собственных исследований и обсуждению их результатов. Разделы данной главы отражают последовательное выполнение задач, поставленных в работе и включают определение информативных для выявления рекомбинационных событий, участков генома энтеровирусов, создание алгоритма селекции изолятов с применением комплекса культуральных и генетических методов и филогенетические исследования геномов энтеровирусов человека вида А. Автором проведен детальный анализ филогенетических взаимоотношений штаммов на различных участках генома, позволивший достоверно реконструировать рекомбинационные события, имевшие место в их эволюции с их хронологической привязкой. Полученные данные позволили получить более полную картину рекомбинационной изменчивости энтеровирусов вида А, в сравнении с предшествующими данными, характеризовавшими преимущественно эволюцию EV-A71. Особый интерес представляет проведенная автором реконструкция эволюции штаммов O72 и T75 энтеровирусов вида В, вызывавших вспышки везикулярной болезни свиней в 1972 и 1975 гг соответственно, которая позволяет более предметно оценивать риски межвидовой передачи данных патогенов.

Итогом собственных исследований явилась характеристика закономерностей рекомбинационных событий у различных типов энтеровирусов и научно обоснованная оценка их роли в реализации межвидового перехода.

Обоснованность и достоверность полученных результатов.

Обоснованность и достоверность научных выводов и положений диссертационной работы обеспечивается эффективным выбором методологии исследований, их объемом и логической интерпретацией полученных результатов.

Основные научные положения диссертации изложены в 5 научных работах, в том числе 1 - в издании, рекомендованном ВАК и 4 в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в библиографических базах – Web of Science, Scopus, PubMed.

Результаты работы могут быть рекомендованы к более широкому дальнейшему практическому применению в целях совершенствования геномного надзора за энтеровирусами как потенциальными возбудителями новых клинических форм заболеваний. Использование результатов исследования в учебном процессе позволит повысить эффективность обучения студентов и специалистов, проходящих послевузовскую подготовку по специальности «вирусология».

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие **вопросы**:

При разработке вакцинных штаммов полиовируса nOPV2 для снижения частоты рекомбинации, использовалась модификация кодирующей области 2С. Охарактеризованы ли подобные генетические детерминанты у неполиомиелитных энтеровирусов, и оценивалось ли Вами их влияние на частоту рекомбинации?

Заключение.

Диссертационная работа Шустовой Елены Юрьевны на тему: «Роль рекомбинации и межвидового перехода в возникновении циркулирующих вариантов энтеровирусов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи определения закономерностей рекомбинационных событий у различных типов энтеровирусов и их роли в реализации межвидового перехода, имеющей значение для развития вирусологии, в ней изложены научно-обоснованные решения, имеющие существенное значение для развития страны.

Диссертация Шустовой Елены Юрьевны на тему: «Роль рекомбинации и межвидового перехода в возникновении циркулирующих вариантов энтеровирусов» 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.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук, а ее автор Шустова Елена Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10.Вирусология.

Официальный оппонент:

заместитель директора по эпидемиологии
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
доктор медицинских наук
e-mail: apodkolzin@pcr.ru
тел.: +7 (499)974-96-46



Подколзин Александр Тихонович

Подпись д.м.н. Подколзина А.Т. заверяю.

Ученый секретарь ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

К.М.Н.




Никитина Т.С.

« 16 » 09 2024 г.

Адрес места работы: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3Ф. Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, тел.: +7 (499) 974-96-46, e-mail: crie@pcr.r