

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ФГАНУ
«Федеральный научный центр
исследований и разработки
иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор

А.А. Ишмухаметов

«18» октября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного научного учреждения
«Федеральный научный центр исследований и разработки
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита).

Диссертация «Переносимые клещами флави- и флавиподобные вирусы, циркулирующие на территории России» выполнена в лаборатории биологии арбовирусов ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

В период подготовки диссертации соискатель Холодилов Иван Сергеевич работал в ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН» с 2011 года в должности лаборанта-исследователя, а с 2012 года в должности младшего научного сотрудника. После слияния Института полиомиелита с ФГУ «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН» Холодилов И.С. работает с 2018 года по настоящее время в должности научного сотрудника лаборатории биологии арбовирусов ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

В 2005 г. Холодилов И.С. окончил ГОУ ВПО Самарский военно-медицинский институт Министерства Обороны Российской Федерации, (присуждена квалификация – врача, по специальности – медико-профилактическое дело).

В 2011 году Холодилов И.С. поступил в очную академическую аспирантуру по специальности 03.02.02. – «Вирусология» (Справка об обучении № 22 от 1 июня 2021 г. выдана ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)). Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 18 от 1 июня 2021 г. выдана ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Научный руководитель – Карганова Галина Григорьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность работы.

Информация о распространении известных природно-очаговых инфекций, а также выявление и характеристика новых потенциально опасных для человека инфекционных агентов является основой для составления краткосрочных и долгосрочных прогнозов, выработки мер по контролю над заболеваемостью, в том числе и методов профилактики.

Представители рода *Flavivirus* вызывают тяжелые заболевания у человека с поражением центральной нервной системы и кровеносных сосудов в виде геморрагического диатеза.

Флавивирусы показали способность быстро распространяться на огромные территории, изменять вирулентность для человека и использовать альтернативные пути передачи.

В настоящее время на территории России отмечена циркуляция флавивирусов, переносимых как комарами: вирус Западного Нила, вирус японского энцефалита, так и клещами: вирус клещевого энцефалита, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус Повассан, вирус шотландского энцефаломиелита овец.

Наиболее значимые процессы эволюции арбовирусов можно ожидать на границах ареала и в зонах совместного обитания клещей разных родов и видов, где высока вероятность возникновения новых вариантов вируса в связи со сменой переносчиков и основных прокормителей. В связи с глобальным потеплением изменяется ареал переносчиков, что позволяет вирусам появляться на территориях, где их никогда не обнаруживали и не регистрировали вызываемую ими заболеваемость у людей.

ВКЭ выявляют в большом количестве видов клещей, но основными переносчиками считаются клещи *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Отмечается

изменение ареалов основных переносчиков ВКЭ. Так, клещи *I. persulcatus* были найдены около Полярного круга, а клещи *I. ricinus* – за Полярным кругом. Вместе с расширением ареала клещей произошло и расширение ареала ВКЭ: вирус был обнаружен в Скандинавских странах, где его до недавнего времени не выявляли. Определение южной границы ВКЭ осложняется тем, что в степных районах основными обитателями являются клещи рода *Dermacentor*, способность которых в поддержании очагов КЭ не до конца изучена. В тоже время на распространение флавивирусов могут оказывать влияние и другие вирусы или микроорганизмы, циркулирующие в клещах. В Китае были выделены флавиподобные вирусы, которые отличаются от классических флавивирусов строением генома. Имеются данные о возможной патогенности этих вирусов для человека.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором проведен анализ литературы, изучена степень разработанности проблемы с определением цели, задач исследования и его дизайна. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор лично провёл статистическую обработку, сформулировал основные положения и выводы диссертации. Лично или с участием автора подготовлены основные публикации по материалам исследования. В целом, личный вклад в выполнение творческой части исследования – в пределах 90%.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов и выводов представленной работы подтверждаются большим объемом исследованных клещей, стандартными методиками и строгими условиями проведения опытов. Результаты работы были представлены на 10 международных и отечественных конференциях: Международная научная конференция «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами», посвященная 75 – летию открытия вируса клещевого энцефалита (Иркутск, 2012); Международная конференция «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2013); Российская научная конференция с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (Москва, 2013); Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты изучения паразитических членистоногих в XXI веке», памяти члена-корреспондента РАН Ю.С. Балашова (Санкт-Петербург, 2013); XII International

Jena symposium on tick-borne disease (Weimar, 2013); XV Conference of Ukrainian scientific society of parasitologists (Chernovtsi, 2013); 8-я Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика-2014» (Москва, 2014); XIII International Jena symposium on tick-borne disease (Weimar, 2019); Workshop on Ticks and Tick-borne Zoonoses in Eurasia (Vienna, 2019); XIV International Jena symposium on tick-borne disease (Weimar, 2021).

Научная новизна.

В данной работе впервые:

1. Выявлены причины возникновения ложноположительных реакций при проведении иммуноферментного анализа (ИФА);
2. выявлены и изолированы штаммы сегментированного флавиподобного вируса Алонгшан из клещей и показано его широкое распространение на территории России;
3. выявлен и изолирован штамм сегментированного флавиподобного вируса Янггоу из клещей на территории РФ;
4. показано существование сочетанных очагов флавивирусов и флавиподобных вирусов на территории России;
5. показано, что популяция вируса Алонгшан помимо географической привязанности, филогенетически разделяется на группы согласно основному клещу-переносчику *I. ricinus* и *I. persulcatus*;
6. показана способность сегментированных флавиподобных вирусов Алонгшан и Янггоу длительно персистировать к культуре клеток клещей *Hyalomma anatolicum* (НАЕ/CTVM8) и *I. ricinus* (IRE/CTVM19), не вызывая цитопатического эффекта;
7. получена информация о морфологии вирионов вируса Алонгшан.

Практическая значимость.

Полученные данные позволили сделать вывод о большей эффективности и специфичности детекции ВКЭ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) по сравнению с иммуноферментным анализом (ИФА), что послужило одной из причин внедрения лабораториями, осуществляющими мониторинг за ВКЭ, метода ПЦР взамен ИФА. Данные о циркуляции флавиподобных вирусов, потенциально опасных для человека, и существование сочетанных очагов флави- и флавиподобных вирусных инфекций могут служить основой для коррекции профилактических и противоэпидемических мероприятий и важны при оценке

эффективности существующих и создании новых профилактических и лечебных препаратов.

Научная специальность, которой соответствует диссертация.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 1.5.10 – «Вирусология». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 7, 10 паспорта специальности «Вирусология».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ в рецензируемых научных изданиях, а также 9 тезисов опубликовано в сборниках международных конференций и 2 тезисов - в сборниках Российских конференций.

Общее заключение.

Диссертация соответствует требованиям, установленным в п. 9 - 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и является законченной научно-квалификационной работой. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные данные и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Достоверность результатов подтверждена корреляцией полученных практическими методами данных с теоретическими заключениями.

Диссертация «Переносимые клещами флави- и флавиподобные вирусы, циркулирующие на территории России» Холодилова Ивана Сергеевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Заключение принято на заседании научной экспертной комиссии ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита».

Присутствовало на заседании 18 членов комиссии, имеющих ученую степень из 21 списочного состава научной экспертной комиссии.

Результаты голосования:

«За» – 18 членов комиссии,

