



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ФГАНУ
«Федеральный научный центр
исследований и разработки
иммунобиологических препаратов»

(Институт полиомиелита)

член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор

А.А. Ишмухаметов

«11» сентября 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 Холодилев 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» Холодилев 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. Холодилев 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 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,

«Против» – нет,

«Воздержалось» – нет.

Протокол заседания № 2 от 20 сентября 2021 г.

Председатель научной экспертной комиссии
д.м.н., профессор

Евгений Александрович Ткаченко

Секретарь научной экспертной комиссии
к.б.н.

Алла Владимировна Белякова

Подписи проф., д.м.н. Ткаченко Е.А., к.б.н. Беляковой А.В. удостоверяю.

Заместитель начальника управления персоналом

А.И. Симакова

