

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хаснатинова Максима Анатольевича «Роль генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита и других патогенов в обеспечении устойчивого существования их эпидемиологически значимых природных очагов в Восточной Сибири и Монголии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – Вирусология

Диссертационная работа М.А. Хаснатинова теоретически обобщает его результативные почти двадцатилетние исследования, проведенные в разных районах Восточной Сибири и Монголии, которые отражены в более 30 публикациях, в основном в рейтинговых научных изданиях, включая около трети из них в международных англоязычных журналах. Это само по себе свидетельствует о весьма существенном вкладе диссертанта в современные представления о генетическом разнообразии возбудителей облигатно-трансмиссивных инфекций, экологически неразрывно связанных с иксодовыми клещами и занимающих в совокупности ведущее место в инфекционной патологии среди природноочаговых заболеваний человека в Евразии.

Обобщающее выражение «генетическое разнообразие», употребленное М.А. Хаснатиновым по отношению к возбудителям инфекций в названии представленной диссертационной работы, судя по содержанию автореферата, по существу относится к двум взаимосвязанным, но далеко не тождественным фундаментальным общебиологическим проблемам:

1. биоразнообразии микроорганизмов, в частности возбудителей природноочаговых трансмиссивных инфекций человека, их видовой, а также внутривидовой таксономии и идентификации, включая анализ соответствующей ситуации на приграничных территориях, неразрывно связанной с задачами обеспечения биобезопасности;

2. популяционно-генетические закономерности (механизмы), обеспечивающие длительное существование микроорганизмов (возбудителей) в постоянно меняющихся биотических и абиотических условиях экосистемы, обеспечивающее устойчивость природных очагов.

Для изучения этих проблем применяют, как известно, арсенал во многом сходных современных лабораторных молекулярно-биологических методов анализа структуры генома прокариот, но адекватность выводов, которые современные исследователи делают из полученных лабораторных тестов, далеко не всегда соответствует объему и характеру выборки из изучавшейся популяции.

Наиболее важный вклад, как мне представляется, исследования М.А. Хаснатинова внесли в изучение первой из проблем, обозначенных выше. Он впервые описал циркуляцию в Монголии вирусов клещевого энцефалита (ВКЭ) Сибирского и «Байкальского» субтипов, патогенных боррелий (*B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. afzelii*), риккетсий (*Rickettsia sibirica*, *R. raoultii*) и других бактерий, передающихся иксодовыми клещами в Монголии. Впервые выявил патогенные свойства ВКЭ «Байкальского» субтипа. В Иркутской области им также определены и охарактеризованы фрагменты генома ВКЭ Сибирского субтипа, боррелий (*B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. afzelii*), а также *Rickettsia sibirica* и *R. raoultii*. На основе собственных данных и нуклеотидных последовательностей, которые содержит база данных GenBank, диссертант проанализировал распространение различных генетических вариантов ВКЭ и бактерий, передающихся иксодовыми клещами. Полученные им данные, примененные корректные и адекватные методы их анализа путем филогенетических реконструкций нуклеотидных последовательностей патогенов подтверждают гипотетические представления выдающихся паразитологов (Б.И. Померанцев, Ю.С. Балашов, Н.А. Филиппова) о связи палеогенеза, современных ареалов, а также эволюции «клещевых» флавивирусов и бактерий, с иксодовыми клещами - их основными долговременными облигатными хозяевами и переносчиками.

В результате М.А. Хаснатинов приходит к оригинальному, но нечетко сформулированному и потому внутренне противоречивому теоретическому выводу о том, что изучаемые «клещевые» патогены существуют в виде относительно независимых (от каких экосистемных факторов?) устойчивых «эволюционных линий» (что это такое?), ассоциированных с определённой экосистемой. Диссертант предполагает, что наблюдаемое генетическое разнообразие (если под этими словами в данном случае следует понимать разнообразие генотипов – Э.К.) обусловлено глубокой адаптацией ВКЭ и изучаемых бактерий к доминирующим в данной экосистеме видам «компетентных» иксодовых клещей и позвоночных хозяев. При этом неадаптированные «эволюционные линии», по его мнению, неспособны к устойчивому существованию в неспецифичной (?) экосистеме (естественно, во временном масштабе биологической эволюции). Эти взгляды автора, несомненно, заслуживают внимания, поскольку переводят в новое «русло» дискуссию о формировании и особенностях сложившихся паразитарных систем, образуемых (по В.Н. Беклемишеву) возбудителями как структурно-функциональными компонентами экосистем природных очагов.

На модели ВКЭ – европейский лесной клещ (*Ixodes ricinus*) М.А. Хаснатинов попытался выявить биологические механизмы, обеспечивающие адаптацию ВКЭ к этому специфичному переносчику. Для этого он сконструировал мутантные штаммы ВКЭ Сибирского субтипа с точечными заменами в белке Е, а также рекомбинантные штаммы ВКЭ Сибирского и Европейского субтипов (типовые штаммы «Васильченко» и «Нург» соответственно). Проведенное на ряде лабораторных моделей (в культуре клеток, иксодовых клещах, лабораторных мышах) сравнение успешности репродукции и трансмиссии штаммов ВКЭ с различной структурой генома показало, что наибольшему влиянию ее особенностей подвержена частота генетически детерминированного (как можно заключить по результатам этих экспериментов) неvirемического пути передачи вируса. Причем

эффективность трансмиссии напрямую зависела от соответствия структуры генов (С, ргМ, Е) и, возможно, 5' НТРВКЭ виду клеща.

Для прогнозирования возможного влияния структуры генома ВКЭ на устойчивость его циркуляции в природных экосистемах М.А. Хаснатинов использовал недавно предложенную математическую модель расчета минимальных репродуктивных чисел R_0 на основе «матриц следующего поколения» («next generation matrix»). Он пришел к выводу, что для устойчивого существования популяций ВКЭ требуется, чтобы эффективность неvirемической трансмиссии ВКЭ между клещами преобладающих в данной экосистеме видов составляла не менее 27%.

В целом новые данные, представленные в диссертации М. А. Хаснатинова, могут быть использованы при разработке способа блокировки трансмиссии ВКЭ в природе и указывают на потенциальную возможность экстраполяции экспериментальных данных по моделированию циркуляции ВКЭ на другие «клещевые» патогены. Диссертант решил все сформулированные задачи, поставленные перед его диссертационной работой. Выбранные автором методы соответствуют как поставленным задачам, так и современному уровню мировой науки. Работа выполнена на репрезентативном объеме материалов, полученные результаты достоверны, выводы логично вытекают из результатов и корректно сформулированы. В итоге получены новые знания мирового уровня о биологии и экологии «клещевых» инфекций вообще и ВКЭ в частности. Публикации М.А. Хаснатинова по материалам, представленным в диссертации, хорошо известны исследователям в нашей стране и за рубежом. По моему мнению, их автор – один из наиболее перспективных современных исследователей мирового уровня в области природной очаговости болезней.

Изложенное позволяет сделать вывод, что рассмотренная работа «Роль генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита и других патогенов в обеспечении устойчивого существования их эпидемиологически значимых природных очагов в Восточной Сибири и Монголии» по своей

актуальности, уровню исследований, новизне и научной значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, ВАК Минобрнауки России, а ее автор –Максим Анатольевич Хаснатинов - заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – Вирусология.

Руководитель

Отдела природно-очаговых инфекций
и Лаборатории переносчиков инфекций
доктор биологических наук,

Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАЕН, профессор

(Э.И.Коренберг)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

123098 г. Москва ул. Гамалеи, д. 18

Тел.: 7 (499) 193 43 95

Факс: 7 (499) 615 12 55

Моб.тел.: 8 926 205 9205

e-mail: edkorenberg@yandex.ru

Подпись Э.И. Коренберга заверяю:

ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,
кандидат мед. наук.

Дата: 10 декабря 2019.

