

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Хаснатинова Максима Анатольевича
на тему «Роль генетического разнообразия вируса клещевого
энцефалита и других клещевых 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**

Диссертация Хаснатинова М.А. выполнена на актуальную тему – выяснению фундаментальных механизмов поддержания циркуляции вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) и других клещевых патогенов в природе. Во введении автор ставит интригующие вопросы: «Какими естественными причинами обусловлено формирование разнообразия ВКЭ? Какую роль это разнообразие играет в устойчивой циркуляции вируса в природе? Есть ли какие-то уязвимые элементы в трансмиссионном цикле ВКЭ?»

А, действительно, полезно ли разнообразие? Автор аргументирует за существование эволюционно полезного разнообразия с целью адаптации «к определённым видам переносчиков, позвоночных хозяев, или, что более вероятно, к целому эколого-фаунистическому комплексу» в ареале распространения геноварианта ВКЭ и «неэффективного разнообразия», возникающего то ли в силу случайных мутаций, то ли в силу адаптации к «неудачным хозяевам», не обеспечивающих устойчивую циркуляцию данных геновариантов ВКЭ.

Раздел «научная новизна» в автореферате состоит из 7 пунктов (параграфов) и действительно за каждым пунктом стоит реально новый научный факт или разработка. В частности, большой интерес представляет выделение изолята MNG TBEV-MN-2008 «новой» линии ВКЭ «886-84» из

мозга больного, который был инфицирован на территории Монголии и погиб от клещевого энцефалита в менингеальной форме, а также изучение особенностей неvirемической трансмиссии вируса между заражёнными и незаражёнными клещами. Информативна и подробна Глава 6 «Генетические детерминанты эффективности циркуляции ВКЭ между заражёнными и незаражёнными клещами специфичного для Е-ВКЭ вида *I. ricinus*».

Седьмая глава «Роль генетического разнообразия ВКЭ в обеспечении устойчивой циркуляции вируса в природе» открывает новое направление в исследованиях и размышлении о механизмах устойчивой циркуляции вируса в природе, но здесь еще предстоит долгая и глубокая работа.

Во-первых, предложение «В том случае, когда $R_0 > 1$, патоген способен к устойчивой циркуляции и распространению в восприимчивой популяции» не точно. Устойчивая (стабильная) циркуляция наблюдается, когда $R_0 = 1$. Если $R_0 > 1$ происходит распространение, часто взрывное, в восприимчивой популяции, до тех пор, пока R_0 не станет равным 1, например, за счет роста числа переболевших (невосприимчивых). Так вот вопросы для будущих, не менее успешных исследований диссертанта: 1) поскольку уровень инфицированности клещей в очагах достаточно постоянная величина, что удерживает R_0 на уровне 1? 2) почему при $R_0 = 1$, то есть при стабильной инфицированности клещей вирусом клещевого энцефалита, она удерживается на уровне от 0.5% до 10% в различных регионах и не достигает, скажем, 50%. ЧТО её ограничивает (в отличие, кстати, от боррелий или риккетсий, которыми может быть инфицировано большинство клещей)?

Среди практических результатов работы можно выделить то, что она стимулировала начало официальной регистрации заболеваний, передающихся через укусы иксодовых клещей, в Монголии.

Методы, примененные в диссертации, разнообразны. Что особенно приятно, автор идет не от методов к структуре диссертации («имею такие-то приборы, доступ к таким-то образцам, умею делать то-то – значит цель

диссертации сформулируем так)), а от поставленной цели исследований к методам, выбирая методы, адекватные задачам.

Автореферат содержит достаточное количество исходных данных. Материал изложен последовательно, выводы обоснованы. Результаты диссертационного исследования опубликованы в большом числе статей, превышающем требования ВАК, в том числе в статьях в высокорейтинговых международных журналах. Также результаты были представлены на многочисленных профильных отечественных и международных научных мероприятиях.

Именно в силу важности рассматриваемого исследования и уникальности полученных результатов хотелось бы указать на некоторые неточности или неудачные формулировки автореферата. Цель этого рассмотрения не в том, чтобы в какой-либо мере снизить высокую оценку работы, но в том, чтобы помочь автору избежать этих неточностей при подготовке дальнейших публикаций, которые, безусловно, могут быть представлены в высокорейтинговые международные журналы.

Стр. 24. «Внутривидовая структура *B. garinii* варьирует в зависимости от используемого для анализа фрагмента, что свидетельствует о многонаправленности эволюционных процессов, происходящих при адаптации *B. garinii* к локальным экосистемам.»

- Внутривидовая структура популяции *B. garinii* (или любого вида живых организмов) есть реальность, которая не зависит и не может зависеть от метода ее изучения (если мы не говорим о квантовой физике микромира). От методов изучения и анализа зависит полнота и адекватность наших представлений о внутривидовой структуре популяции.

Стр. 26. «По сравнению с контрольными ВКЭ «Васильченко» и pGGVs, каждая из этих замен приводит к повышению заряда и гидрофобности белка E,»

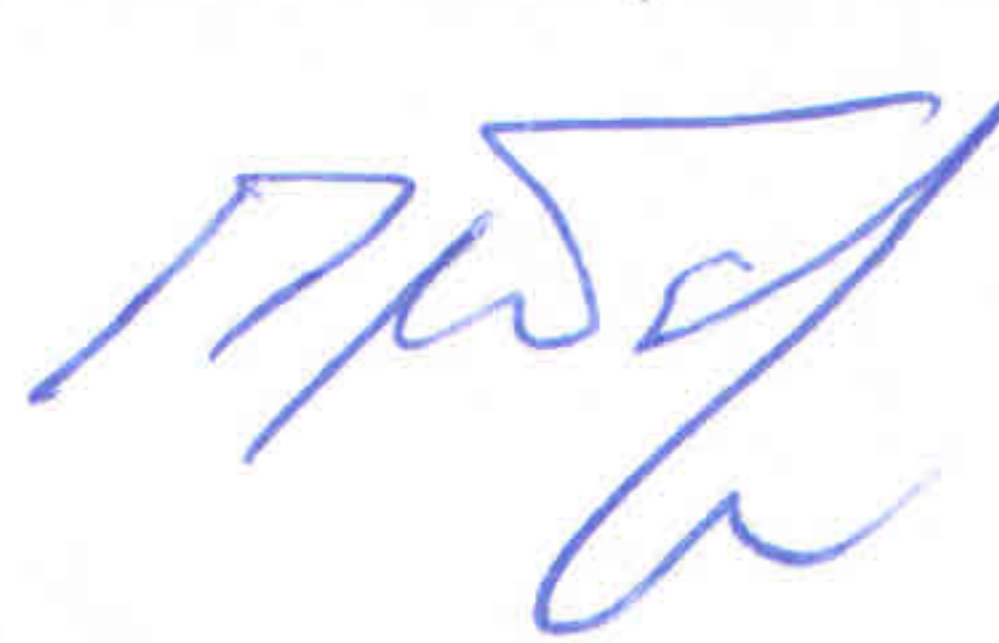
- Если я не ошибаюсь, каждая из этих замен (положительно заряженной аминокислоты на нейтральную) приводит не к «повышению заряда», а к уменьшению положительного заряда поверхности ВКЭ, то есть к «понижению заряда». При этом дальнейший смысл рассуждений правилен – может меняться гидрофобность, адгезивность и т.п. Кстати, в «Выводе 4» и на стр. 6 и 41 автор верно говорит о «сдвиге заряда».

Что касается методов статистического анализа, считаю необходимым подчеркнуть свою точку зрения: нет никакой нужды использовать параметрические методы (t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона. и т.п.), если доступны непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена). Единственное достоинство параметрических методов – ими легче пользоваться, имея только лист бумаги, карандаш и логарифмическую линейку. Автор также упорствует (см., например, рис.12 и 13) в написании лишних цифрочек после запятой в уравнении линейной регрессии, по типу $Y = 914,53 * X + 4,77$ (надо - $Y = 915 * X + 5$), не замечая, что эти параметры регрессии по 8 точкам определяются весьма приблизительно, а сама формула имеет ограниченную область применения: при генетическом расстоянии больше 0.11 эффективность трансмиссии превысила бы 100%. Пожелание избегать ненужной псевдоточности статистического анализа было высказано автору еще в рецензии на его статью 2012 г.

Автореферат диссертации Хаснатинова Максима Анатольевича на тему «Роль генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита и других клещевых патогенов в обеспечении устойчивого существования их

эпидемиологически значимых природных очагов в Восточной Сибири и Монголии» убедительно демонстрирует актуальность, высокий уровень исследований, новизну и научную значимость.

Исходя из представленных в автореферате сведений, можно сделать заключение о том, что диссертация написана на высоком методическом уровне, в ней получены результаты, имеющие фундаментальное научное значение, то есть, диссертация 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 ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
д.б.н., профессор  Платонов Александр Евгеньевич

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

Тел.: 8 (495) 974-96-46 (рабочий) 8 903 755 9601 (сотовый),

e-mail: platonov@pcr.ru

13 декабря 2019 года.



Подпись *проф.*
А.Е. Платонова заверяю
Ученый секретарь *И.В. Степанова*
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора