



Россельхознадзор

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр охраны здоровья животных»
(ФГБУ «ВНИИЗЖ»)**

600901, Россия, Владимирская область, город Владимир, микрорайон Юрьевец,
т.: (4922) 26-06-14, т./ф.: (4922) 26-38-77, e-mail: arriah@fsvps.gov.ru, сайт: www.arriah.ru
ОКПО: 00495527, ОГРН: 1023301283720, ИНН/КПП: 3327100048/332701001

15.03.2022/01-04/1990 **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора ветеринарных наук, доцента Ирзы Виктора Николаевича на диссертационную работу Марченко Василия Юрьевича «Мониторинг высокопатогенного вируса гриппа птиц на территории Российской Федерации», представленную в диссертационный совет 64.1.001.01 при ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

1. Актуальность темы диссертации. Актуальность избранной темы обусловлена циркуляцией вируса гриппа на территории многих стран, возможностью его заноса в ранее благополучные территории, вероятностью преодоления вирусом межвидовых барьеров и реализацией пандемического потенциала возбудителя. Вирусы гриппа занимают особое место в эпидемиологии и эпизоотологии. Это достаточно известная и широко описанная группа инфекционных агентов, способных вызывать заболевание человека и множества видов животных. При этом только вирусы гриппа А способны инфицировать наиболее широкий круг восприимчивых хозяев и представляют серьезную угрозу сельскому хозяйству и здоровью населения. Для вирусов гриппа характерна генетическая и антигенная изменчивость, что обеспечивает возможность быстрой адаптации к новым хозяевам. Поэтому информация о биологических свойствах и молекулярно-генетических характеристиках вновь возникающих вариантов вируса гриппа важна для

понимания эволюционных процессов и механизмов распространения и циркуляции данного патогена. Основную роль в циркуляции вируса гриппа в природе играют птицы отрядов Гусеобразные и Ржанкообразные, и большинство видов птиц, принадлежащих к этим отрядам, способны преодолевать значительные расстояния во время сезонных миграций, что способствует глобальному распространению вируса. Через территорию Российской Федерации проходят несколько крупных миграционных маршрутов диких птиц, что сохраняет ежегодный риск заноса и дальнейшего распространения внутри страны различных вариантов вируса гриппа из эндемичных очагов, находящихся в странах Юго-Восточной Азии и Африки.

Диссертационная работа Марченко В.Ю. посвящена комплексному мониторингу вируса высокопатогенного гриппа птиц на территории Российской Федерации, который включает выявление циркулирующих вариантов вируса гриппа среди животных и изучение основных биологических свойств вируса, определяющих пандемический потенциал выделенных штаммов. В связи с этим, выбранное автором направление исследований несомненно является актуальным.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом проведен глубокий анализ литературы по изучаемой проблеме, на основании которого были определены цель и задачи исследований. Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные в диссертационной работе Марченко В.Ю., соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованы обработкой фактического материала, включающего большой объем экспериментальных исследований с применением современных методов.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Работа выполнена в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Отбор проб биологических материалов осуществляли региональные учреждения Роспотребнадзора. Достоверность полученных

результатов диссертационной работы Марченко В.Ю. основана на комплексном анализе биологических характеристик вируса гриппа с использованием широкого спектра современных вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования, статистической обработкой полученных данных. Большой объем экспериментального материала и применение многопланового подхода позволили соискателю четко и объективно сформулировать основные научные положения и выводы диссертационной работы. Результаты исследований по теме диссертации представлены на 12 Всероссийских и Международных научно-практических конференциях.

Научная новизна диссертационного исследования Марченко В.Ю. определяется совокупностью установленных фактов и их многостороннего анализа, в результате которого получено целостное представление о циркуляции и биологических свойствах вирусов гриппа, выявленных на территории РФ в течение 2013-2018гг. Результатами комплексного мониторинга показана циркуляция различных вариантов вируса гриппа А, имеющих важное как эпизоотологическое, так и эпидемиологическое значение. Создана коллекция из 144 актуальных штаммов вируса гриппа птиц различных субтипов, из которых 93 депонированы в Государственную коллекцию возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. В 2014 г. в ходе мониторинга на территории Республики Саха (Якутия) впервые на территории РФ выявлен высокопатогенный вирус гриппа птиц подтипа А/Н5N8 клады 2.3.4.4а, который впоследствии распространился с дикими перелетными птицами в Европейские страны, где вызвал множественные вспышки среди диких и домашних птиц. В 2016г. в Республике Тыва был зарегистрирован первый случай заноса на территорию России вируса гриппа А/Н5N8 клады 2.3.4.4b., который затем вызвал масштабную эпизоотию среди диких и домашних птиц, продолжавшуюся с 2016 по 2018 годы. За этот период на территориях Камчатского края и Саратовской области были впервые на территории РФ

выявлены вирусы гриппа А/Н5N5 клады 2.3.4.4b и А/Н5N6 клады 2.3.4.4h, соответственно. В 2018г. на территории РФ была зарегистрирована циркуляция вирусов гриппа подтипа А/Н9N2 трех различных генетических линий.

4. Значимость для науки и практики проведенной соискателем работы. Представленные в диссертационной работе Марченко В.Ю. данные о биологических свойствах и молекулярно-генетических характеристиках вирусов высокопатогенного гриппа птиц имеют высокую теоретическую и практическую значимость, они дополняют общую картину циркуляции вирусов гриппа в природе и могут быть использованы для эпидемиологического и эпизоотологического прогнозирования ситуации. Созданная в ходе работы коллекция из 144 актуальных штаммов вируса гриппа птиц и свиней может быть использована в диагностике и сравнительном изучении вновь выделяемых штаммов вируса гриппа.

Опыт взаимодействия с региональными учреждениями Роспотребнадзора и других ведомств в рамках мониторинга гриппа птиц исключительно полезен и может распространяться на другие зоонозные инфекции.

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации. Диссертационная работа Марченко В.Ю. оформлена в классическом стиле, который соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и представляет собой законченное исследование. Диссертация изложена на 275 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследований, выводы, список литературы, содержащий 482 работы отечественных и зарубежных авторов, приложения. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей и 21 рисунком.

В разделе «Введение» показана актуальность темы работы, приведены сведения о практической значимости диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, представлены сведения о публикациях и личном вкладе автора.

Раздел «Обзор литературы» является комплексным изложением современного представления о предмете диссертационного исследования. В разделе содержится информация о вирусах гриппа и их основных хозяевах, а также приведены особенности их взаимодействия. Описано современное состояние по циркуляции и генетическом разнообразии вируса гриппа птиц в мире, что объясняет постановку задач диссертационного исследования. Текст раздела «Обзор литературы» написан грамотно, структурирован, изложение материала конкретно и понятно.

Раздел «Материалы и методы» включает описание системы мониторинга Роспотребнадзора, которая обеспечивает сбор биоматериала от животных и людей на территориях большого количества регионов России, а также содержит подробное изложение использованных методов и дает полноценное представление о сути исследования. Использованные методы и подходы позволяют в полной мере исследовать биологические и молекулярно-генетические характеристики вирусов гриппа птиц.

В разделе «Результаты собственных исследований» автор подробно описывает полученные в ходе исследования данные. Так, за 6 лет исследования в ходе мониторинга вируса гриппа птиц было собрано около 50000 образцов биологического материала от людей и животных. В первых шести главах раздела представлены результаты исследования по годам, начиная с 2013г., когда была сформирована описываемая система мониторинга. Представлены данные по количеству проб биоматериала, собранных в отдельном регионе России, а также по количеству вирусов гриппа, выделенных от животных. При этом показано, что из года в год расширялась география сбора, и, соответственно, увеличивалось количество

собранного материала и количество выделенных вирусов. Выделенные вирусы изучены по основным биологическим характеристикам, определяющим их эпидемический потенциал, которые включают исследование инфекционности, вирулентности, чувствительности к противовирусным препаратам, наличие молекулярно-генетических маркеров патогенности. Представлена сравнительная антигенная характеристика выделенных вирусов.

Помимо этого, в данном разделе представлена характеристика исследованной выборки диких птиц. Из более 20 000 особей диких птиц, от которых был получен биоматериал, не менее 15 000 определены до вида. Исследованная выборка диких птиц насчитывает 87 различных видов, относящихся к 13 отрядам. При этом наибольшее количество проб было собрано от птиц отряда Гусеобразные и Ржанкообразные. Учитывая то, что дикие птицы являются основным резервуаром вируса гриппа в природе, полученная информация существенно дополняет картину циркуляции вирусов гриппа на территории России, а также позволяет оценить некоторые эколого-географические аспекты его распространения.

Среди результатов исследования стоит особо отметить исследования сывороток крови людей, контактировавших с павшей или больной птицей, на наличие антител к вирусам гриппа птиц. В результате исследования 289 образцов сывороток крови от людей показано наличие антител к вирусам гриппа подтипов А/Н5N1 и А/Н5N8 в образцах из четырех регионов, в которых в 2016-2018 гг. были зарегистрированы вспышки заболевания. Полученные данные подчеркивают важность осуществления серологического мониторинга контингента из групп риска для оценки возможности распространения высокопатогенных вариантов вируса гриппа птиц среди людей.

В разделе «Обсуждение результатов исследования» Марченко В.Ю. обобщает полученные данные, сопоставляя их с данными других

исследователей. Раздел изложен логично и последовательно, представляет хорошее заключение проделанной работы.

Выводы соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают основные результаты исследований.

В Приложении представлены документы, подтверждающие авторские разработки (регистрационные номера нуклеотидных последовательностей всех сегментов генома вируса гриппа А, полученных в процессе выполнения работы и размещенных в международной базе данных GISAID и Справка о депонировании штаммов вируса гриппа А в Государственную коллекцию возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

6. Подтверждение опубликования результатов в научной печати

По теме диссертации автором опубликованы 25 научных работ, в т.ч. 13 статей – в рецензируемых изданиях из перечня ВАК Минобрнауки РФ и зарубежных журналах, и 12 тезисов всероссийских и международных конференций.

7. Соответствие содержания автореферата материалам диссертации

Автореферат диссертационной работы В.Ю. Марченко «Мониторинг высокопатогенного вируса гриппа птиц на территории Российской Федерации» адекватно отражает содержание диссертации.

Замечания, вопросы и предложения по диссертации.

При общей положительной оценке работы В.Ю. Марченко имеются некоторые замечания и вопросы, на которые хотелось бы получить ответы и разъяснения:

1. Как автор объясняет феномен устойчивости изолята вируса A/chicken/Tatarstan/112/2017 (H5N8) среди других изолятов, полученных из того же региона, к занамивиру/озельтамивиру (табл. 21 диссертации, стр. 140; табл. 9

автореферата), проводили ли повторные исследования флюоресцентным методом или другими методами?

2. В табл. 24-25 диссертации, стр. 146 (табл. 11-12 автореферата) представлены сведения о различии аминокислот в составе HA и NA ряда изолятов вируса H5N8, полученных в 2017г, но не приведены данные о заменах аминокислот по вирусу H5N2 из Костромской области. Были ли установлены какие-либо различия?

3. Поступал ли на исследование материал из Костромы (птицефабрика «Костромская») в 2018г. от повторной вспышки, вызванной в августе 2018г. вирусом H5N2?

4. Видимо, допущена техническая оплошность в табл.25, стр. 150 диссертации, где указано, что вирус H5N6 выделен в 2018г. в Ростовской обл. В тексте диссертации и автореферата правильно обозначена Саратовская обл.

5. Проводилась ли работа по патентованию штаммов вирусов гриппа, депонированных в Государственную коллекцию ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора?

6. Вывод №2 носит констатирующий характер, автору желательно было бы конкретизировать результаты, возможно с разбивкой данного вывода на 2-3 тезиса, ведь в работе содержится богатейший материал для конкретных формулировок по этапам исследований.

7. В диссертации приводятся данные о выделении вируса H5N8 от домашних птиц (индейка) в Пермском крае в 2017г. Этот случай не был нотифицирован в МЭБ, хотя уведомления о регистрации трансграничных болезней обязательны. Данное замечание не относится к автору, а является дополнительным предложением (о чем соискатель также упоминает в работе) по укреплению межведомственного взаимодействия и сотрудничества по изучаемой проблеме (Роспотребнадзор, Россельхознадзор, ветеринарные службы регионов, институты РАН).

