# ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию в виде научного доклада

**Рар Веры Александровны**

**«Молекулярно-генетический анализ инфекционных агентов, переносимых иксодовыми клещами на территории азиатской части России»,**

представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

**Актуальность темы диссертационной работы.**

Инфекции, переносимые иксодовыми клещами широко распространены во всем мире, отличаются большим разнообразием природы (вирусы, бактерии, простейшие) и видового состава возбудителей. Среди них наиболее значимыми для жителей Российской Федерации являются клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма и боррелиоз, вызываемый *Borrelia miyamotoi*), гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека, и целая группа риккетсиозов различной этиологии, в том числе обнаруженных недавно в Российской Федерации и охарактеризованных генетически и по клиническим проявлениям. Несмотря на большую научную и практическую значимость исследований, посвященных изучению инфекционных агентов, переносимых иксодовыми клещами, и колоссальному количеству таких исследований, которые проводятся в мире, имеется большой пробел в знаниях о возбудителях, циркулирующих на территории России и, в частности, в азиатской части России. Учитывая высокую эпидемиологическую, социально-экономическую значимость инфекций, переносимых иксодовыми клещами для Российской Федерации, актуальность исследований, представленных в диссертационной работе в виде научного доклада Рар Веры Александровны, не вызывает сомнений.

**Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов**

В работе представлены результаты комплексного научно-практического исследования природных очагов, находящихся в областях симпатрии нескольких видов клещей, ряда возбудителей инфекционных заболеваний у пациентов с нетипичной симптоматикой, а также представлена информация о роли переносимых клещами инфекционных агентов в инфицировании домашних животных. Эти результаты несомненно обладают научной новизной и практической значимостью. К наиболее значимым научно-практическим результатам можно отнести следующие:

- в исследованных образцах от иксодовых клещей, мелких млекопитающих, домашних и сельскохозяйственных животных, а также в клинических образцах с помощью молекулярно-генетических методов выявлены 30 известных и новых видов микроорганизмов, относящихся к родам *Borrelia*, *Rickettsia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neoehrlichia*, *Babesia* и *Theileria*; впервые обнаружены в России *R. canadensis* и "*Candidatus* R. mendelii", идентифицированы в азиатской части России – *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *A. ovis*, *A. marginale*, *Bab. divergens*, *Bab. venatorum*, *Bab. canis*, *Bab. caballi* и *T. Equi*;
- на территории Западной Сибири и Дальнего Востока показано существование межвидовых гибридов *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*, способных к дальнейшему скрещиванию, в которых обнаружены те же инфекционные агенты, что и в клещах родительских видов, при этом показано, что клещи *I. persulcatus* достоверно чаще по сравнению с *I. pavlovskyi* инфицированы "*Candidatus* R. tarasevichiae";
- впервые установлена принадлежность клеща *I. apronophorus* к комплексу *I. persulcatus-I. ricinus* внутри подрода *Ixodes* и показано, что *I. apronophorus* является генетически вариабельным видом, с которым предположительно ассоциированы новые генотипы *E. muris* и *N. mikurensis*, а также в них обнаружены такие инфекционные агенты, как *B. bavariensis*, "*Candidatus* B. sibirica" и *R. helvetica*;
- впервые обнаружены и генетически охарактеризованы новые виды боррелий ("*Candidatus* B. sibirica") и риккетсий ("*Candidatus* R. uralica") и показано, что выявленные автором ранее новые геноварианты "*Candidatus* R. principis",

"*Candidatus* R. rara", *Ehrlichia* sp. Khabarovsk ("*Candidatus* E. khabarensis") удовлетворяют критериям новых кандидатных видов;

- установлена генетическая гетерогенность популяций *R. raoultii*, *R. helvetica*, *A. phagocytophilum* и *Bab. microti* на территории азиатской части России и впервые показано существование трех генетических линий *R. raoultii* и четырех линий *R. helvetica*, а также трех линий *A. phagocytophilum* и двух генетических групп *Bab. microti;*

- впервые в клещах *I. triangulicep*s обнаружены риккетсии – *R. helvetica*, "*Candidatus* R. tarasevichiae" и "*Candidatus* R. uralica";

- впервые на территории азиатской части России в клещах *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* обнаружены потенциально патогенные для человека бабезии – *Bab. microti* (US-type), *Bab. divergens* и *Bab. venatorum*, в клещах *D. reticulatus* – возбудитель пироплазмоза собак (*Bab. canis*), а в клещах *D. silvarum* и *D. nuttalli* – возбудитель пироплазмоза лошадей (*Bab. caballi)*, при этом кроме известных видов в клещах *Haemaphysalis* spp. и *I. persulcatus* выявлены 12 новых геновариантов бабезий, относящихся к кластерам *Babesia* spp. хищных и *Babesia* spp. крупного и мелкого рогатого скота;

- показано, что риккетсиозы в Западной Сибири могут быть вызваны не только *R. sibirica*, но и *R. raoultii*, "*Candidatus* R. tarasevichiae", *R. aeschlimannii* и *R. slovaca*; установлены различия в клинических проявлениях риккетсиозов, вызванных *R. sibirica* и *R. raoultii*;

- впервые показано, что анаплазмозы крупного рогатого скота в Сибири преимущественно вызываются двумя видами внутриэритроцитарных анаплазм: уникальным геновариантом *A. marginale* (isolate sp. Omsk) и новым вариантом *Anaplasma* sp. Sib122, а пироплазмоз лошадей в Сибири может быть связан с *T. equi* и *Bab. caballi*.

**Достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы**

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертационной работы определяется объёмом

экспериментальных данных и использованием современных молекулярно-генетических методов исследования. Кроме того, результаты исследований неоднократно докладывались на различных отечественных и зарубежных конференциях, конгрессах и симпозиумах и подвергались независимому рецензированию специалистами в данной области исследований.

**Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация написана в виде научного доклада по совокупности опубликованных статей, поэтому не содержит таких традиционных разделов как Введение, Обзор литературы, Материалы и методы исследования, Список используемой литературы. Результаты собственных исследований в разделе Содержание работы представлены в сокращенном виде со ссылками на работы автора. Также в диссертации представлены Заключение, Выводы и список статей, в которых изложены основные результаты диссертации.

Раздел «Содержание работы» содержит 5 подразделов. В первом подразделе представлены результаты исследований, касающиеся определения видовой принадлежности клещей в областях симпатрии *Ixodes persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi*, а также *Ixodes persulcatus*, *Ixodes trianguliceps* и *Ixodes apronophorus*. Во втором подразделе описан молекулярно-генетический анализ риккетсий – их видовое и генетическое разнообразие в клещах *Dermacentor* spp. и *Haemaphysalis* spp., *Ixodes persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi*, а также в областях симпатрии клещей *I. apronophorus-I. persulcatus-I. trianguliceps*, в данном подразделе представлена важная информация о генетической гетерогенности популяций патогенных для человека риккетсий – *Rickettsia raoultii* и *Rickettsia helvetica*, а также новых этиологических агентах клещевых риккетсиозов в Западной Сибири. В третьем подразделе автор описывает генетическое разнообразие бактерий семейства Anaplasmataceae (анаплазмы, эрлихии, неоэрлихии) в клещах *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*, а данном подразделе представлена крайне интересная информация о генетической вариабельности *A. phagocytophilum* – возбудителя гранулоцитарного анаплазмоза человека, *E. muris* – возбудителя моноцитарного эрлихиоза человека и *N. mikurensis* – недавно открытого возбудителя неоэрлихиоза человека, также в

этом подразделе изучены анаплазмы сельскохозяйственных животных, представлены результаты молекулярно-генетического анализа нового кандидатного вида эрлихий "*Candidatus* Ehrlichia khabarensis". В четвертом подразделе представлены результаты молекулярно-генетического исследования боррелий – боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* sensu lato и боррелий группы возвратных лихорадок – *Borrelia miyamotoi*, изучена ассоциация различных видов боррелий с клещами-переносчиками, в том числе в областях их симпатрии (*I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*, *I.apronophorus-I.persulcatus-I.trianguliceps*), определена этиологическая роль возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов на территории Западной Сибири. В подразделе 5 информативно охарактеризовано генетическое разнообразие простейших гемопаразитов *Babesia* spp. и *Theileria* spp., выявленных в мелких млекопитающих, домашних и сельскохозяйственных животных.

Результаты собственных исследований описаны ясно, логично, материал подобран и изложен продуманно и интересно.

В разделе «Заключение» автор суммирует и кратко анализирует полученные в ходе многолетних исследований результаты, при этом детальный анализ по определенным патогенам приведен в соответствующих подразделах.

Выводы полностью соответствуют полученным результатам.

Содержание диссертации в виде научного доклада соответствует научной специальности 1.5.3. – Молекулярная биология и раскрывает основные положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации логично, понятно и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к подготовке данных видов научно-квалификационных работ. В целом, диссертация в виде научного доклада производит очень благоприятное впечатление.

Серьезных замечаний к представленной диссертационной работе нет, однако поскольку диссертация представлена в виде научного доклада по совокупности статей, хотелось бы видеть в каждом разделе диссертации ссылки на все статьи автора, а не только значимые.

По материалам диссертации имеется несколько вопросов:

1. Есть ли информация насколько гибриды клещей в областях симпатрии агрессивны для людей, как часто они на них нападают?
2. Какие риккетсии являются патогенными для человека и есть ли связь клинических проявлений клещевых риккетсиозов с геновидами риккетсий?
3. С чем Вы связываете отсутствие ПЦР-положительных находок анаплазм в клиническом материале от пациентов и какие этиологические агенты, по Вашему мнению, являются возбудителями ГАЧ в России и, в частности, в ее азиатской части?

Поставленные вопросы не носят принципиального характера и не снижают общей высокой положительной оценки диссертационной работы.

**Заключение**

Диссертация Рар Веры Александровны «Молекулярно-генетический анализ инфекционных агентов, переносимых иксодовыми клещами на территории азиатской части России», представленная на соискание учёной степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема с применением современных методов молекулярно-генетического исследования – изучение бактериальных и протозойных инфекционных агентов, переносимых иксодовыми клещами на территории азиатской части Российской Федерации и их вклада в патогенез исследованных инфекций, имеющая важное народно-хозяйственное значение. Актуальность поставленных и решенных в ходе диссертационной работы задач, большой объем экспериментальных данных, значимость и достоверность полученных научно-практических результатов, обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений. Это позволяет заключить, что представленная диссертационная работа в виде научного доклада соответствует требованиям пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, утвержденного Приказом от 10 октября 2019 года № 55 (г. Новосибирск). Тема диссертации и ее содержание, а также основные положения и сформулированные выводы полностью соответствуют паспорту специальности 1.5.3 – Молекулярная

биология. Автор диссертации, Рар Вера Александровна, несомненно заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по указанной специальности.

Заведующий лабораторией клещевого энцефалита
и других вирусных энцефалитов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
доктор медицинских наук
e-mail: kolyasnikova_nm@chumakovs.su
тел.: +7 (495) 531-01-70 (доб. 32-47)
Колясникова Надежда Михайловна

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Адрес: 108819, г. Москва, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. Тел. +7(495)531-01-71; e-mail: sue_polio@chumakovs.su; www.chumakovs.ru.

Подпись Н.М. Колясниковой заверяю.
Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
кандидат биологических наук Белякова Алла Владимировна

«25» декабря 2023 г.