

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ярыгиной Марины Борисовны
«Молекулярно-генетическая структура *Yersinia pestis* в трансграничном
Сайлюгемском природном очаге чумы»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 1.5.11 – микробиология

Изменение лоймопотенциала природных очагов чумы в последние десятилетия, связанные с климатическими изменениями, антропогенным влиянием и другими факторами, воздействующими на состояние паразитарных систем, требуют постоянной оценки их эпизоотического и эпидемического потенциала.

Трансграничный Сайлюгемский природный очаг чумы располагается по обе стороны государственной границы Российской Федерации и Монголии на севере Центрально-Азиатской зоны природной очаговости чумы. Длительное время эпидпотенциал данного очага оценивался как невысокий, так как при микробиологическом мониторинге регистрировалось выделение штаммов чумного микроба только алтайского и, в редких случаях, улэгейского подвидов, обладающих избирательной вирулентностью и, соответственно, низкой эпидемиологической значимостью. С 2012 г. на российской части Сайлюгемского очага обнаружены, преимущественно в популяциях серого сурка, эпизоотии чумы, вызванные *Yersinia pestis* основного подвида. Дальнейшее распространение на очаговой территории данного высоковирулентного таксона возбудителя вызвало появление манифестных спорадических случаев чумы среди людей в Кош-Агачском районе Республики Алтай.

По мнению Попова И.В. и соавт. (2020), в соответствии с долгосрочным эпизоотологическим прогнозом в 2021–2025 гг., в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы, расположенном на территории Республики Алтай (Кош-Агачский район), ожидается сохранение напряжённой эпидемиологической обстановки.

Совместная циркуляция двух вариантов возбудителя чумы (*Y. pestis* ssp. *pestis* и *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica*) вызывают необходимость дальнейшего углублённого изучения этого аспекта с применением современных молекулярно-генетических методов.

Учитывая вышесказанное, **актуальность** выбранного Ярыгиной Мариной Борисовной направления исследований не вызывает сомнения.

Для выполнения диссертационной работы автором поставлена **цель исследования** – изучить генетическое разнообразие и динамику пространственно-временной генотипической структуры *Y. pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы методом MLVA25-типирования.

Для достижения цели были **поставлены и успешно решены четыре задачи**, в результате чего соискателем установлено генетическое



разнообразие штаммов *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica* из трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы по шести переменным локусам. Показано, что в Уландрыкском, Тархатинском и Курайском мезоочагах российской части трансграничного Сайлюгемского природного очага распространён возбудитель чумы алтайского биовара центральноазиатского подвида, обладающий своим VNTR-профилем при филогенетическом анализе, выполненном методами UPGMA и MST. Частота встречаемости аллелей по шести переменным локусам в этих мезоочагах существенно различается. У штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированных в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы, отсутствует выраженная географическая структурированность при филогенетическом анализе, выполненном методами UPGMA и MST. Сравнение частоты встречаемости аллелей в трёх изменчивых локусах показывает чёткую пространственную дифференциацию между штаммами, полученными на монгольской и российской территориях очага.

В ходе исследования автором получены данные, представляющие несомненную **научную новизну**. В результате MLVA25-типирования 330 штаммов соискателем установлены основные особенности современной пространственной структуры *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica* в российской части Сайлюгемского природного очага чумы. Показано, что в трёх мезоочагах (Уландрыкском, Тархатинском и Курайском), расположенных в границах отдельных популяций монгольской пищухи, циркулируют относительно независимые совокупности чумного микроба центральноазиатского подвида алтайского биовара. Установлено, что MLVA25-структура этого варианта возбудителя в Уландрыкском и Курайском мезоочагах характеризуется постоянством во времени, а в Тархатинском мезоочаге наблюдаются выраженные её изменения. Новыми являются данные, полученные при анализе частоты встречаемости числа tandemных повторов по трём переменным локусам у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, которые показывают значимые различия между изученными выборками. Автором получены новые данные о генетической изменчивости 25 VNTR локусов: у *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica* наблюдается значительное разнообразие по шести локусам, у *Y. pestis* ssp. *pestis* – по трём. Установлено, что локус *up4280ms62* является ключевым для пространственной дифференциации *Y. pestis* внутри трансграничного Сайлюгемского природного очага.

Диссертационная работа имеет **теоретическую и практическую значимость**. Показана пространственная неоднородность *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica*, связанная с субвидовой хорологической структурой монгольской пищухи. С помощью MLVA25 метода подтверждено, что распространение этого варианта возбудителя в Юго-Восточном Алтае произошло из Уландрыкского мезоочага сначала в Тархатинский, а затем в Курайский. Результаты MLVA25-типирования *Y. pestis* ssp. *pestis* демонстрируют низкую генотипическую изменчивость локусов в пространственных группах, на основании этого сформулирована гипотеза, что



возбудитель чумы основного подвида в очаге циркулирует относительно недавно. Полученные Ярыгиной М.Б. данные позволяют комплексно использовать филогенетические, эпизоотолого-эпидемиологические методы для определения закономерностей циркуляции чумного микроба и способствуют оптимизации системы эпидемиологического надзора за чумой в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы.

Результаты исследований использованы при подготовке трёх нормативно-методических документов федерального (1) и учрежденческого (2) уровня; создана база данных «Штаммы возбудителя чумы, изолированные в Горно-Алтайском природном очаге», «Учебно-методическое пособие к практическим занятиям по лабораторной диагностике чумы: для врачей-бактериологов (биологов) и преподавателей» (Иркутск, 2022). Научные и практически значимые материалы исследований внедрены в практику противочумных учреждений и включены в программы дополнительного профессионального образования при ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Все теоретические положения и **выводы** базируются на обширном материале отчётной документации ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора и ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора за 60-летний период (с 1961 по 2021 гг.). Работа выполнена на 490 штаммах *Y. pestis*, изолированных на российской и монгольской территориях Сайлюгемского природного очага чумы при проведении эпизоотологического обследования. Выводы логично вытекают из полученных автором результатов, соответствуют поставленным цели, задачам исследования, положениям, выносимым на защиту, и полностью отражают суть работы

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 11 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Степень достоверности результатов работы. Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объёмом собранного материала; исследований, проведённых с помощью современных методов согласно действующим нормативно-методическим документам. Достоверность результатов и выводов обоснована статистической обработкой с применением современных компьютерных программ репрезентативного количества анализируемых данных.

Личный вклад автора. Работа выполнена в рамках четырёх тем НИР ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Личный вклад автора достаточно аргументирован и заключается в самостоятельной подготовке рукописи диссертации и автореферата. Диссертантом подобрана и проанализирована литература, проведено планирование и проведение исследований, статистическая обработка данных, анализ, обобщение результатов, формулирование выводов и подготовка



публикаций. Автор принимал непосредственное участие в эпизоотологическом мониторинге Сайлюгемского природного очага чумы в 2012 – 2021 гг.

Объём проведённых исследований и высокий методический уровень диссертационной работы дают основание считать работу завершённой. В целом, цель исследования полностью достигнута.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней»

По актуальности, научной новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости, содержанию диссертационная работа на тему: «Молекулярно-генетическая структура *Yersinia pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы» является самостоятельной и завершённой научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 – микробиология, а её автор Ярыгина Марина Борисовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по заявленной специальности.

Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии
Федерального казённого учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора),
доктор биологических наук, профессор



Василенко Надежда Филипповна

355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора,
тел. 8(8652) 26-03-12; E-mail: stavnipchi@mail.ru

Подпись Н.Ф. Василенко заверяю:

Начальник отдела кадров ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора



С.М. Исмаилова

