

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.006.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО КАЗЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОТИВОЧУМНЫЙ
ИНСТИТУТ «МИКРОБ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05 октября 2023 г. № _____

О присуждении **Ярыгиной Марине Борисовне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетическая структура *Yersinia pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы» по специальности 1.5.11 – микробиология принята к защите 22 июня 2023 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 64.1.006.1, созданным на базе Федерального казенного учреждения науки «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу 410005, г. Саратов, ул. Университетская, д.46, приказом Минобрнауки России № 903/нк от 06 августа 2015 года с изменениями в составе совета на основании приказов Минобрнауки России № 661/нк от 30 октября 2020 г., № 561/нк от 03 июня 2021 г., № 969/нк от 28 июля 2022 г., № 54/нк от 26 января 2023 г.

Соискатель Ярыгина Марина Борисовна 1978 года рождения. В 2005 г. окончила ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медико-профилактическое дело». С 2006 г. работает в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека сначала в должности младшего научного сотрудника, а затем врача-

эпидемиолога отдела эпидемиологии, с 2022 года по настоящее время – врач-эпидемиолог отдела микробиологии чумы.

Диссертация выполнена в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Балахонов Сергей Владимирович**, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Официальные оппоненты:

Дентовская Светлана Владимировна - доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, руководитель лаборатории микробиологии чумы; **Троценко Ольга Евгеньевна** – доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в своем положительном заключении, подписанном Хафизовым Камилем Фаридовичем кандидатом биологических наук, заведующим лабораторией геномных исследований указала, что замечаний и вопросов по представленной диссертационной работе нет. Диссертационная работа Ярыгиной Марины Борисовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по исследованию молекулярно-генетической структуры *Yersinia pestis*, что имеет существенное значение для совершенствования эпидемиологического надзора за чумой в природных очагах. По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов и выводов диссертационная работа Ярыгиной Марины Борисовны

соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11-микробиология. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 37 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 27 публикаций, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 11 статей, материалы обобщены в 4-х коллективных монографиях. Общий объем печатного материала, подготовленного с непосредственным участием соискателя 258 страниц (16,1 п.л.), в 5 работах соискатель является первым автором. Публикации отражают все разделы диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые публикации:

1. Балахонов, С.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы [Текст] / С.В. Балахонов, М.Б. Ярыгина, А.С. Гладких, Л.В. Миронова, С.И. Феранчук, Н.О. Бочалгин, Е.Н. Рождественский, С.А. Витязева, Б. Нацагдорж, Д. Цэрэнноров, Н. Цогбадрах, С.А. Косилко, В.М. Корзун // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 3. – С. 34–42.

2. Корзун, В.М. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 1. Эпизоотическая ситуация [Текст] В.М. Корзун, С.В. Балахонов, А.В. Денисов, М.Б. Ярыгина, Е.Н. Рождественский, Д.Э. Абибулаев, В.В. Шефер, С.А. Косилко, Д. Отгонбаяр, М. Байгалмаа, Л. Оргилбаяр, Ч. Уржих, Н. Тоголдор, А. Махбал, Х. Дауренбек, Н. Цогбадрах, Д. Цэрэнноров, Х. Ганболд // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – Вып. 1. – С. 79–84.

3. Косилко, С.А. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 2. Современные эпидемиологические риски [Текст] / С.А. Косилко, С.В. Балахонов, Д. Отгонбаяр, Н. Цогбадрах, М.Б. Ярыгина, В.М. Корзун, Д. Цэрэнноров, А.В. Денисов, Е.Н. Рождественский, Ч. Уржих // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – Вып. 2. – С. 62–67.

4. Ярыгина, М.Б. Генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *central asiatica* biovar *altaica* в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы при MLVA25-типировании [Текст] / М.Б. Ярыгина, В.М. Корзун, С.В. Балахонов, Е.Н. Рождественский, А.В. Денисов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. Вып. 2. – С. 138-147.

5. Ярыгина, М.Б. Пространственная MLVA25-генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы [Текст] / М.Б. Ярыгина, С.А. Витязева, В.М. Корзун, Х. Тунгалаг, Д. Цэрэнноров, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2022. – Вып. 4. – С. 110–116

6. Балахонов, С.В. Сайлюгемский природный очаг чумы [Текст] / С.В. Балахонов, В.М. Корзун, А.В. Денисов, М.Б. Ярыгина и др. / под редакцией С.В. Балахонова, В.М. Корзуна. – Новосибирск: Наука, 2022. – 248 с.

На диссертацию и автореферат дали положительные отзывы без замечаний:

Василенко Надежда Филипповна - доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора; **Белых Ольга Ивановна** - кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией водной микробиологии и **Небесных Юлия Рафиковна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории водной микробиологии ФГБУН Лимнологический институт Сибирского отделения РАН; **Козлова Ирина Валерьевна** - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; **Трухачев Алексей Леонидович** - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора; **Чеснокова Маргарита Валентиновна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; **Щелканов Михаил Юрьевич** - доктор биологических наук, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой

эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета;

В отзыве на автореферат от **Ботвинкина Александра Дмитриевича** - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации имеется замечание редакционного характера. По мнению рецензента, с эпидемиологической точки зрения не корректно относить чуму к группе социально значимых инфекций, несмотря на высокий потенциал эпидемического распространения.

Во всех отзывах отмечено, что представленная работа, выполненная на современном методическом и теоретическом уровнях, решает актуальную научную задачу, полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Дентовская Светлана Владимировна является известным микробиологом, ведущим специалистом в области молекулярно-генетических исследований чумного микроба; Троценко Ольга Евгеньевна – признанный специалист в области микробиологии и эпидемиологии, занимающийся вопросами диагностики инфекционных болезней с использованием молекулярно-генетических методов; в ведущей организации работают высококвалифицированные специалисты, участвующие в решении проблем микробиологии, молекулярной и лабораторной диагностики инфекционных болезней.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработан подход для характеристики пространственно-временной генетической структуры *Y. pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы, основанный на применении филогенетических, эпизоотолого-эпидемиологических исследований для определения закономерностей циркуляции чумного микроба, способствующий оптимизации системы эпидемиологического надзора за чумой; предложено применение MLVA25 типирования для дифференциации *Y. pestis* по частоте встречаемости числа тандемных повторов по трем вариабельным локусам у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* и показана значимость различий между изученными выборками; доказано, что в трех мезоочагах (Уландрыкском, Тархатинском, Курайском), расположенных в границах отдельных

популяций монгольской пищухи циркулируют относительно независимые популяции чумного микроба центральноазиатского подвида алтайского биовара.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказаны пространственная неоднородность *Y. pestis ssp. central asiatica* bv. *altaica*, связанная с субвидовой хорологической структурой монгольской пищухи, и направление распространения этого варианта возбудителя в Юго-Восточном Алтае из Уландрыкского мезоочага сначала в Тархатинский, а затем в Курайский; применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс бактериологических, молекулярно-генетических, биоинформационных и статистических методов, позволивший получить новые данные об основных особенностях современной пространственной структуры *Y. pestis ssp. central asiatica* bv. *altaica* в российской части Сайлюгемского природного очага чумы; изложены результаты MLVA25-типирования *Y. pestis ssp. pestis*, демонстрирующие низкую генотипическую изменчивость локусов в пространственных группах, на основании чего сформулирована гипотеза, что возбудитель чумы основного подвида в очаге циркулирует относительно недавно; раскрыта MLVA25-структура *Y. pestis ssp. central asiatica* bv. *altaica* в Уландрыкском и Курайском мезоочагах, характеризующаяся постоянством во времени, а в Тархатинском мезоочаге - выраженными изменениями; изучена генетическая изменчивость 25 VNTR локусов: у *Y. pestis ssp. central asiatica* bv. *altaica* наблюдается значительное разнообразие по шести локусам (*yp2916ms07*, *yp1814ms20*, *yp0581ms40*, *yp1335ms46*, *yp4280ms62*, *yp1925ms71*), у *Y. pestis ssp. pestis* – по трем (*yp2769ms06*, *yp1335ms46*, *yp4280ms62*) и установлено, что локус *yp4280ms62* является ключевым для пространственной дифференциации *Y. pestis* внутри трансграничного Сайлюгемского природного очага.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны и внедрены в виде методических рекомендаций федерального уровня современные методы для идентификации возбудителей I-II групп патогенности (МР 4.2.0090-14 «Использование методов полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (рибопринтинг, электрофорез в пульсирующем поле) для идентификации возбудителей I-II групп патогенности», утвержденные руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным

врачом Российской Федерации 13.05.2014); определены возможности комплексного использования филогенетических, эпизоотолого-эпидемиологических подходов для определения закономерности циркуляции чумного микроба; создана база данных «Штаммы возбудителя чумы, изолированные в Горно-Алтайском природном очаге» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621221); представлены методические рекомендации по эпизоотологическому обследованию Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы, обеззараживанию биологического материала, полученного от млекопитающих, добытых на территории сибирских природных очагов чумы и учебно-методическое пособие к практическим занятиям по лабораторной диагностике чумы для врачей-бактериологов (биологов) и преподавателей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальные данные получены с применением современных методов на сертифицированном и прошедшем метрологическую поверку высокотехнологичном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в повторяющихся опытах, полученные данные проанализированы с привлечением статистических методов, использовано сравнение авторских данных с полученными ранее данными по рассматриваемой тематике; идея базируется на применении результатов генотипирования патогенов для повышения информативности и эффективности микробиологического мониторинга; использованы многолетние данные о циркуляции *Y. pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы в российской части с 2012 г., в монгольской – с 2017 г. и результаты MLVA25 типирования 330 штаммов *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica*, выделенных в российской части трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в период с 2016 по 2019 года; установлено, что подвид *Y. pestis* ssp. *pestis* за период с 2012 г. по настоящее время распространился практически по всей территории очага, при этом не обнаружено выраженного генетического разнообразия по MLVA25, выполненного методами UPGMA и MST; использованы современные методы анализа данных частоты встречаемости числа tandemных повторов по трем вариабельным локусам у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*.

Личный вклад соискателя состоит в: подборе и анализе литературы, планировании и осуществлении исследований, статистической обработке данных,

анализе и обобщении результатов, подготовке публикаций, непосредственном участии в эпизоотологическом мониторинге Сайлюгемского природного очага чумы в 2012-2021 гг., написании рукописи диссертации и автореферата.

В ходе защиты диссертации были высказаны замечания редакционного характера, в частности, относительно правомерности употребления определения «социально-значимая инфекция» в отношении чумы.

Соискатель Ярыгина Марина Борисовна ответила на все задаваемые ей в процессе заседания вопросы, согласилась со сделанными замечаниями и приняла все пожелания.

На заседании 05 октября 2023 года диссертационный совет принял решение: за анализ генетического разнообразия и оценку динамики пространственно-временной генотипической структуры *Y. pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы, имеющих важное значение для оптимизации системы эпидемиологического надзора за чумой в трансграничном Сайлюгемском природном очаге, присудить Ярыгиной Марине Борисовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.11 – микробиология (медицинские науки), участвующих в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21 (17 - очно, 4 – дистанционно), против – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Попов Юрий Алексеевич

Бугоркова Светлана Александровна

05.10. 2023 г.