



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В
СФЕРЕ ЗАЩИТЫ
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА

Федеральное казенное учреждение
здравоохранения
«Иркутский ордена Трудового Красного
Знамени научно-исследовательский
противочумный институт Сибири и Дальнего
Востока»

**ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский
противочумный институт Роспотребнадзора**

664047 Иркутск, Трилиссера, 78

Тел. 8(3952) 22-01-35, факс 22-01-40

E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

<http://www.irkutsk.ru/chumin>

ОКПО 01898090, ОГРН 1023801543017

ИНН/КПП 3811015807/381101001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФКУЗ Иркутский
научно-исследовательский
противочумный институт
Роспотребнадзора
д.м.н, профессор



Балахонов С.В.

«18» января 2023 г.

[Отзыв ведущей организации на диссертацию]

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального казенного учреждения 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 на диссертационную работу Гончаровой Юлии Олеговны «Аллельный полиморфизм факторов патогенности сибиреязвенного микроба», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология

Актуальность темы исследования. Сибирская язва имеет повсеместное распространение и отличается мало предсказуемым характером своих эпизоотических и эпидемических проявлений. В подавляющем большинстве случаев источником этой инфекции для людей служат больные животные и продукты животноводства, контаминированные *Bacillus anthracis*. Заболеванию сельскохозяйственных животных способствует неполный учет поголовья и, соответственно, неполная иммунизация скота. Кроме этого, вспышки сибирской язвы, принимающие зачастую характер неконтролируемых крупных эпизоотий, происходят среди диких травоядных животных.

В последние годы, у нас в стране и за рубежом, помимо классической схемы лабораторной диагностики, в качестве дополнительных методов изучения



сибирязвенного микроба, активно внедряются различные методы молекулярно-генетического типирования, позволяющие установить принадлежность выделенных культур возбудителя к определенному генотипу, что не только открывает возможность выявления или подтверждения предполагаемого источника инфекции, путей и факторов передачи, но и дает возможность значительно расширить объективные данные о биологических особенностях конкретного изолята возбудителя.

Наиболее распространенными методами генотипирования *B. anthracis* являются MLVA – мультилокусный анализ областей генома с вариабельным числом tandemных повторов (VNTR) – применяемый в большинстве случаев для решения задач эпидемиологического расследования и метод анализа единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), который определяет основную генетическую структуру глобальной популяции *B. anthracis*. Также перспективным направлением исследований в области типирования штаммов *B. anthracis* является проведение эволюционного анализа на основе данных полногеномного секвенирования. Кроме того, в научной литературе имеются сведения о том, что штаммы *B. anthracis* с одинотипным набором плазмид вирулентности (pXO1/pXO2) и одинаковыми морфологическими, серологическими и культуральными свойствами порой обладают разной степенью вирулентности для лабораторных животных. Вероятно, это связано с возникновением мутаций в генах факторов патогенности, приводящих к изменению уровня их экспрессии, что до настоящего времени не доказано. С учетом этого, в качестве метода внутривидового типирования представляет интерес подход, основанный на анализе последовательностей генов вирулентности (MVLST), разработанный для *Listeria monocytogenes* и применяемый для широкого круга патогенов.

Использование комплексного протокола генотипирования *B. anthracis* как с помощью уже существующих методов молекулярного типирования, так и вновь разрабатываемых имеет как фундаментальное (уточнение и дополнение существующей модели эволюции и мировой диссеминации *B. anthracis*), так и прикладное (изучение вспышек, подтверждение лабораторного диагноза, расследование потенциально возможных случаев биологического терроризма и др.) значение.

В связи с этим актуальность работы Гончаровой Юлии Олеговны, посвященной изучению аллельного полиморфизма факторов патогенности сибирязвенного микроба, не вызывают сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Автором диссертационного исследования впервые использован метод MVLST для генотипирования сибирязвенного микроба и показано,



что одновременный анализ результатов MVLST и других методов генотипирования позволяет выявить комбинации генетических маркеров, указывающих на вероятное географическое происхождение штамма *B. anthracis*. Впервые получены данные, позволяющие связать MVLST-профиль штамма *B. anthracis* с его вирулентностью для лабораторных животных.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенного комплексного молекулярно-генетического анализа диссертантом получены новые сведения, подтверждающие гипотезу об антропогенном распространении *B. anthracis* через Евразию при монгольских завоеваниях в XIII-XVII вв. Авторами показано, что на севере России циркулируют штаммы *B. anthracis*, формирующие в рамках филогенетической группы V.Br.001/002 архаичную подгруппу, эволюционно тесно связанную со штаммами группы V.Br.CNEVA, эндемичной для Центральной Европы.

Работа имеет несомненную практическую значимость: в базу данных GenBank депонировано 50 нуклеотидных последовательностей генов факторов патогенности, полученных на основе данных полногеномного секвенирования штаммов *B. anthracis* из рабочей коллекции лаборатории микробиологии сибирской язвы ФБУН ГНЦ ПМБ, которые могут быть использованы для прикладных и фундаментальных исследований возбудителя сибирской язвы; использование предложенного в работе порядка подтверждения видовой принадлежности штамма *B. anthracis*, определения его плазмидного профиля, проведения canSNP- и MLVA7-генотипирования, позволяет получить полноценную генетическую характеристику штамма и наиболее точно определить его относительное филогенетическое положение (Методические рекомендации «Генетическая характеристика штаммов *Bacillus anthracis* перед депонированием в коллекцию культур микроорганизмов», утверждены ученым советом ФБУН ГНЦ ПМБ 01.07.2021 г., протокол № 5); создан набор олигонуклеотидов для выявления генетических маркеров, указывающих на вероятную принадлежность штамма *B. anthracis* к определенной филогенетической группе и его географическое происхождение, а также показана возможность использования метода MLST-генотипирования для определения эволюционной линии штамма *B. anthracis* и его дифференцирования от других видов бацилл (справка о внедрении от 11.10.2022); материалы диссертационной работы используются в программе курсов профессиональной переподготовки и повышения квалификации ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора «Микробиология. Основы биологической безопасности и практика работ с микроорганизмами I-IV групп патогенности» (справка о внедрении от 12.10.2022).



Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов в диссертационной работе Гончаровой Ю.О. подтверждаются анализом обширных литературных данных, большим объемом исследований с применением современных молекулярно-генетических и статистических методов. Работа выполнена в рамках двух тем НИР ФБУН ГНЦ ПМБ. Материалы работы представлены и обсуждены на шести научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные в ходе исследования результаты и выводы могут быть использованы при проведении эпидемиологических расследований вспышек сибирской язвы, а также для фундаментальных филогенетических и филогеографических исследований вида *B. anthracis*. В работе показано, что при исследовании выделенного штамма возбудителя сибирской язвы целесообразно его MLVA-генотипирование по схеме MLVA7, как метода генетического анализа первой линии, а при работе со штаммом *B. anthracis*, после хранения в спорном виде, необходимо провести его анимализацию, рассеять до единичных колоний и убедиться в том, что колонии идентичны по плазмидному составу и MLVA-профилю, что позволит не сомневаться в генетической чистоте культуры.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертация изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций по использованию результатов диссертационного исследования, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка работ, опубликованных по теме диссертации и приложений.

Текст диссертации изложен на 181 странице, иллюстрирован 13 рисунками и 21 таблицей. Список использованной литературы содержит 194 источника, в том числе 14 работ отечественных и 180 работ зарубежных авторов.

Во введении сформулированы актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, научная новизна, её теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ, степень достоверности и апробация результатов.

В обзоре литературы представлена характеристика сибиреязвенной инфекции и роль в ее развитии факторов патогенности *B. anthracis*. Рассмотрены как получившие наибольшее применение методы генотипирования сибиреязвенного микроба – *can*SNP- и MLVA-генотипирование, так и метод MVLST, основанный на анализе



последовательностей генов патогенности, который для сибиреязвенного микроба не отработан и практически не применяется.

В главе «Материалы и методы» дана информация об объектах исследования и широком спектре используемых в работе методов, в том числе молекулярно-генетических, которые подчеркивают современный и достаточно высокий методический уровень работы, а статистическая обработка полученных результатов – их достоверность. Приведена информация об использованных наборах реагентов и применяемых для биоинформационного анализа данных web-ресурсах и программном обеспечении.

В главе 3 изложены результаты полногеномного секвенирования (99 штаммов *B. anthracis*) – большая часть штаммов отнесена к линии А и canSNP-группе A.Br.008/009, 13 штаммов – к линии В и два штамма к линии С; MLVA-типирования (59 штаммов: 39 вирулентных и 19 аттенуированных штаммов *B. anthracis*, и один *B. cereus* bv. *anthracoid*) с использованием 17 хромосомных VNTR-локусов, по двум схемам: MLVA7 и MLVA17 – показана одинаковая разрешающая способность обеих схем. На основе данных секвенирования нового поколения проведено MLST-генотипирование выборки из 98 штаммов *B. anthracis* и 4 штаммов *B. cereus*, выявлено, что среди штаммов *B. anthracis* обнаружены четыре сиквенс-типа, а штаммы *B. cereus* представлены тремя ST.

Глава 4 посвящена изучению аллельного полиморфизма генов факторов патогенности, локализованных на плазмидах pXO1 и pXO2, а также хромосомного гена *alo*, 96 штаммов сибиреязвенного микроба, двух штаммов *B. cereus* и одного *B. cereus* bv. *anthracis*, обладающих pXO1- и pXO2-подобными плазмидами (всего 99 штаммов), на основе данных полногеномного секвенирования новым методом генотипирования сибиреязвенного микроба – MVLST (схемы MVLST_{pXO1} и MVLST_{pXO2}). На основании проведенных исследований показано, что изученные штаммы распределены по 20 MVLST_{pXO1}-GT, каждый из которых включает комбинацию ST четырех исследуемых генов плазмиды pXO1 – 11 ST гена *pagA*, 9 ST *lef*, 10 ST *суа*, и 2 ST *atxA*. Все ST отличаются однонуклеотидными заменами. В результате трансляции *in silico* нуклеотидных последовательностей в аминокислотные для оценки фенотипического проявления выявленного полиморфизма, обнаружено 8 изоформ белка PA, 9 изоформ LF, 7 изоформ EF и 2 изоформы AtxA. В результате генотипирования по схеме MVLST_{pXO2} в выборке выявлено 9 ST гена *capD*, по 5 ST *capA* и *асрВ*, 4 ST *capC* и *асрА*, 3 ST *capB*, 2 ST *capE* в 16 комбинациях MVLST_{pXO2}-GT. Все ST отличаются нуклеотидными заменами, либо инсерцией, в случае с геном *асрА*. В результате трансляции *in silico* выявлено 6 изоформ белка CapD, по 4 изоформы AspA и AspB, по 3 изоформы CapB и CapA, и по 2 изоформы CapC и CapE. Описан аллельный полиморфизм гена *alo*, кодирующего синтез



белка антролизина О возбудителя сибирской язвы, для выборки штаммов *B. anthracis*, *B. cereus*, *B. cereus* bv. *anthracis* (101 штамм) – выявлено 7 ST гена *alo* и 7 изоформ белка Alo.

По результатам исследований в базу данных GenBank депонировано 50 нуклеотидных последовательностей генов *lef* и *суа* исследуемой выборки штаммов *B. anthracis* из «ГКИМ-Оболенск».

В главе 5 автором представлен анализ филогенетического исследования используемой выборки штаммов *B. anthracis* и *B. cereus* различными методами генотипирования. Показано, что разделение выборки на MVLST_{рХО1}- и MVLST_{рХО2}-генотипы соответствует ее разделению на основные эволюционные линии – А, В и С и canSNP-группы в рамках этих линий. В ряде случаев один генотип объединяет несколько canSNP-групп и наоборот – canSNP-группа делится на несколько генотипов. Несколько выявленных мутаций и генотипов имеют важное значение для изучения филогеографии сибиреязвенного микроба. Например, в MVLST_{рХО1}-GT3 выделены штаммы группы A.Br.008/009, для которых характерно наличие мутации *pagA* 981A→T. Штаммы этого генотипа преобладают на территории бывшего СССР – это, по мнению автора, подтверждает гипотезу о распространении *B. anthracis* при монгольских завоеваниях в Евразии. Сделан вывод, что вакцинные штаммы *B. anthracis* A16R, Sterne, V770-NP-1R и STI-1 не приобрели особенностей последовательностей генов токсинообразования, отличающих их от природных вирулентных штаммов.

При комбинировании результатов MVLST_{рХО1}- и MVLST_{рХО2}-анализа обнаружено, что центральным генотипом линии В обладает штамм 44, что дает автору некоторые основания утверждать, что в северной Евразии происходило эволюционное разделение линии В на canSNP-группы B.Br.CNEVA и B.Br.001/002. Проведено MLVA-генотипирование штаммов *B. anthracis* по локусу VNTR_{асрА}, расположенному на плазмиде рХО2, что показало возможность дифференцирования эволюционных линий А и В.

Обоснована необходимость использования метода генотипирования по схеме MLVA7 в иерархичном порядке после canSNP-генотипирования.

Показано, что, так как все используемые MLST-локусы имеют хромосомную локализацию – они могут быть применены для MLST-генотипирования утративших плазмиды штаммов *B. anthracis* и *B. cereus*.

По результатам проведенных исследований создана панель олигонуклеотидов, которая позволяет методом аллель-специфичной ПЦР определить филогенетическую принадлежность штаммов возбудителя сибирской язвы эволюционных линий А, В и С, а также подгрупп



штаммов canSNP-групп А.Br.008/011, выделенных на территории бывшего СССР, и А.Br.Aust94, выделенных на территории Кавказа.

В главе 6 диссертационного исследования выявлено, что причинами значительного снижения вирулентности для мышей штаммов *B. anthracis* из рабочей коллекции являются: утеря плазмид вирулентности всеми клетками штамма или его частью, загрязнение культуры *B. anthracis* бесплазмидными штаммами, снижение жизнеспособности спор культуры штамма *B. anthracis* при хранении – анимализация (проведение через биопробное животное) таких штаммов приводит к восстановлению вирулентности. На двух биологических моделях (белые мыши и морские свинки) показано, что различия последовательности основных факторов патогенности *B. anthracis* могут влиять на его вирулентные свойства.

В разделе «Заключение» очень кратко приводится резюме всей работы в целом, так как в конце каждой главы есть собственные заключения, что облегчает восприятие материала. Выводы, представленные автором, отражают результаты исследования и соответствуют поставленным задачам. Вместе с тем, в ряде случаев выводы носят частный характер и большую информативность и ценность представляла бы их систематизация и объединение (например: №4 и №5).

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе четыре статьи в рецензируемых изданиях, две статьи в прочих изданиях и 6 тезисов в материалах международных и Всероссийских научных конференций.

Автореферат в полной мере отражает краткое содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по существу диссертационной работы Гончаровой Юлии Олеговны нет. Однако в процессе ознакомления с диссертацией возникли ряд вопросов и замечаний:

1. В результатах собственных исследований избыточно описание литературных данных по различным направлениям со ссылками на них и ссылок на собственные публикации.
2. Несоответствие ряда ссылок на таблицы в тексте диссертации и содержания таблиц, например: стр. 96 «...Количество циклов амплификации и оптимальная температура отжига праймеров были подобраны эмпирически и представлены в таблице 20». Таблица 20 – Определение LD50 вакцинных штаммов *B. anthracis* STI-1 и 34F2 Sterne для беспородных мышей и мышей линии DBA (стр. 108); Стр. 97 «... *capA* 1033A (один ложноположительный), *capA* 1033G (один ложноотрицательный) (Таблица 19)» – в таблице 19 таких данных нет.

3. Результаты типирования и их анализ, на наш взгляд, более информативно было бы представить в одной главе, а не разбивать по разным главам, например: 3.2. MLVA-генотипирование (стр. 45) и 5.4. Анализ результатов MLVA-генотипирования (стр 80).
4. На стр. 108 автор диссертационной работы приходит к выводу, что обнаружение способности к капсулообразованию у исследуемой культуры одноплазмидного штамма STI-1 (pXO1+/pXO2-) после анимализации клеток связано с загрязнением его культурой штамма Pasteur II. Хотелось бы уточнить проводились ли дополнительные молекулярно-генетические исследования, в частности прямая визуализация плазмид и полногеномное секвенирование культур, для подтверждения этого факта?
5. В заключении по главе 6 на стр. 113 автор указывает, что «...к потере капсулы может привести утеря как плазмиды pXO2 или pXO1, в последнем случае способность к синтезу капсулы восстанавливается путем анимализации штамма...», в то время как известно, что за синтез капсулы отвечают гены плазмиды pXO2.
6. Считаем, что рекомендацию № 4 по использованию результатов диссертационной работы целесообразно предложить использовать не только при подготовке к проверке вирулентности штамма, но и перед началом работы со штаммами сибирской язвы после длительного хранения в споровом виде.

Отмеченные замечания и вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Гончаровой Юлии Олеговны на тему: «Аллельный полиморфизм факторов патогенности сибиреязвенного микроба», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с изучением аллельного полиморфизма генов факторов патогенности *B. anthracis* и корреляции результатов типирования с другими генетическими и фенотипическими признаками, что важно для современной микробиологии.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, их практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», установленного Постановлением



Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Гончарова Юлия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (протокол №1 от 18.01.2023 г.).

Заместитель директора по научной и
лабораторно-диагностической
работе Федерального казенного учреждения
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
д.м.н.

Миронова Л.В.

Старший научный сотрудник
отдела эпидемиологии того же института
к.б.н.

Кравец Е.В.

Подписи Мироновой Лилии Валерьевны и Кравец Елены Владимировны заверяю:

Начальник отдела кадров и спец. части



Шангареева Н.И.

Федеральное казенное учреждение 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 (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) 664047 Иркутск, Трилиссера, 78; Тел. 8(3952) 22-01-35; факс 22-01-40; E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

**Сведения о ведущей организации
по диссертации Ю.О. Гончаровой «Аллельный полиморфизм факторов патогенности сибиреязвенного микроба» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология**

Полное наименование организации	Федеральное казенное учреждение 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
Сокращенное наименование организации	ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора
Организационно-правовая форма организации	Федеральное государственное казенное учреждение
Ведомственная принадлежность организации	Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Почтовый адрес, телефон	664047 Иркутск, Трилиссера, 78,
Телефон организации	(3952)22-01-35
Адрес электронной почты организации	adm@chumin.irkutsk.ru
Адрес официального сайта организации в сети Интернет	http://irknipchi.ru/
Руководитель организации	Балахонов Сергей Владимирович доктор медицинских наук профессор директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора
Наименование профильного структурного подразделения, занимающегося проблематикой диссертации	Отдел эпидемиологии
Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации	Балахонов Сергей Владимирович доктор медицинских наук профессор директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Миронова Лилия Валерьевна Доктор медицинских наук, зам. директора по научной и лабораторно-диагностической работе ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора Кравец Елена Владимировна Кандидат биологических наук старший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора



Список основных публикаций сотрудников института по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет

1. Mironova L.V., Gladkikh A.S., Ponomareva A.S., Feranchuk S.I., Bochalgin N., Basov E.A., Yu. Khunkheeva Z., Balakhonov S.V. Comparative genomics of *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated at epidemic complications in Siberia and at the Far East // Infection, Genetics and Evolution, 2018. – Т. 60 – С. 80-88.
2. Pisarenko S.V., Eremenko E.I., Ryazanova A.G., Kovalev D.A., Buravtseva N.P., Aksenova L.Y., Evchenko A.Y., Semenova O.V., Bobrisheva O.V., Kuznetsova I.V., Golovinskaya T.M., Volynkina A.S., Dugarzhapova Z.F., Kravets E.V., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N. Phylogenetic analysis of *Bacillus anthracis* strains from Western Siberia reveals a new genetic cluster in the global population of the species // BMC Genomics, 2019. – Т. 20, № 1. – С. 692. Это электронный журнал
3. Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Балахонов С.В. Генотипическая структурированность *Yersinia pestis* ssp. *altaica* в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2019. – № 37 (37). – С. 86-87.
4. Миронова Л.В., Пономарева А.С., Хунхеева Ж.Ю., Гладких А.С., Балахонов С.В. Генетическое разнообразие *Vibrio cholerae* O1 El Tor при эпидемических осложнениях в Сибирском и Дальневосточном регионах // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2019. – Т. 37, № 4. – С. 165-172.
5. Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Гладких А.С., Миронова Л.В., Феранчук С.И., Бочалгин Н.О., Рождественский Е.Н., Витязева С.А., Нацагдорж Б., Цэрэнноров Д., Цогбадрах Н., Косилко С.А., Корзун В.М. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы // Проблемы особо опасных инфекций, 2019. – № 3. – С. 34-42.
6. Сынгеева А.К., Остяк А.С., Куликалова Е.С., Мазепа А.В., Наумова К.В., Балахонов С.В. Эффективность применения MALDI ToF масс-спектрометрии при идентификации штаммов *Francisella tularensis*. Проблемы особо опасных инфекций. 2022;(3):145-150. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-145-150>



7. Bondaryuk A. N., Andaev E. I., Dzhioev Y. P., Zlobin V. I., Tkachev S. E., Kozlova I. V. and Bukin Y. S. Delimitation of the tick-borne flaviviruses. Resolving the tick-borne encephalitis virus and louping-ill virus paraphyletic taxa // *Mol Phylogenet Evol.* – 2022. – V. 169. – P. 107411. DOI: 10.1016/j.ympev.2022.107411

8. Pisarenko S.V., Eremenko E.I., Kovalev D.A., Ryazanova A.G., Evchenko A.Y., Aksenova L.Y., Semenova O.V., Bobrysheva O.V., Kulichenko A.N., Dugarzhapova Z.F., Kravets E.V., Balakhonov S.V. *Molecular genotyping of 15 B. anthracis strains isolated in Eastern Siberia and Far East* // *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 2021. – Т. 159. – С. 107-116.

9. Миронова Л.В., Пономарева А.С., Басов Е.А., Федотова И.С., Хунхеева Ж.Ю., Фортунатова А.В., Бочалгин Н.О., Гладких А.С., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В. Оценка эффективности детекции генетических детерминант *Vibrio cholerae* в системе мониторинга вибриофлоры водных объектов // *Проблемы особо опасных инфекций*, 2021. – № 3. – С. 89-97.

10. Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Балахонов С.В., Рождественский Е.Н., Денисов А.В. Генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. central asiatica biovar altaica в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы при MLVA25-типировании // *Проблемы особо опасных инфекций*, 2021. – № 2. – С. 138-147.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор института
д.м.н. профессор



С.В. Балахонов