

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства
здравоохранения РФ доктор медицинских
наук, доцент

Логина Н.П.

« 28 » января 2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Домоновой Эльвиры Алексеевны на тему «Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Инфекции ToRCH-группы, характеризующиеся существенными перинатальными потерями и снижением качества жизни детей, перенёсших тяжёлые формы врождённой инфекции, представляют собой серьёзную и, зачастую, недооценённую проблему в акушерстве и педиатрии. Многолетние исследования позволили выделить среди наиболее значимых ToRCH-инфекций токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию. В последнее время широко обсуждается необходимость расширения списка

ToRCH-инфекций, что предполагает более детальное изучение этиологической роли ряда возбудителей (например, вируса герпеса человека 6а (ВГЧ-6а) и вируса герпеса человека (ВГЧ-6b)) в развитии внутриутробной инфекции и врождённой патологии.

В связи с несомненной медико-социальной значимостью ToRCH-инфекций представляются чрезвычайно важными организация и систематическое осуществление эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы в РФ. Между тем, лабораторная диагностика этой группы инфекций, как одно из направлений эпидемиологического надзора, требует совершенствования, как в части расширения перечня инфекций, так и применяемых лабораторных методов.

Разработка и внедрение научно обоснованных методических подходов к оптимизации лабораторных исследований на основе молекулярно-биологических методов, направленных на качественное и количественное определение нуклеиновых кислот возбудителей ToRCH-инфекций (ПЦР, ОТ-ПЦР) и интеграция их в существующие алгоритмы диагностики будут способствовать повышению качества и эффективности эпидемиологического надзора в РФ.

В связи с выше изложенным актуальность представленной диссертационной работы, направленной на совершенствование эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы путём разработки и внедрения комплекса молекулярно-биологических методов диагностики, не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнения и определяется следующими положениями. Автором в ходе изучения получены актуальные данные по заболеваемости ведущими

инфекциями ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в РФ.

Впервые в РФ разработан и внедрён в практику комплекс методик для определения ДНК *Toxoplasma gondii*, РНК *Rubivirus rubellae*, ДНК *Cytomegalovirus humanbeta5*, ДНК *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ в разных форматах с высокими аналитическими и диагностическими характеристиками, позволяющий оптимизировать лабораторную диагностику инфекций ToRCH-группы.

Предложена методология изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции (хи) ВГЧ-6а и хиВГЧ-6б с применением молекулярно-биологических методов исследования, расширяющая представление о сосуществовании микро- и макроорганизмов.

Описаны случаи наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и хиВГЧ-6б-статуса у новорождённых при расшифровке внутрисемейной наследственной передачи эндогенного хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6a* и эндогенного хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6b*.

Предложены и научно обоснованы методические подходы к определению этиологической роли *R.humanbeta6a/b* в развитии внутриутробной инфекции и врождённой патологии, включающие основные компоненты лабораторной диагностики наследуемого хиВГЧ-6а/б-статуса.

Разработан инновационный способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6а/б, основанный на количественном определении специфической ДНК вируса в образцах цельной венозной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов обследуемого пациента методом ПЦР-РВ, позволяющий осуществлять верификацию наследуемых хиВГЧ-6а-статуса и хиВГЧ-6б-статуса как у детей, так и взрослых. Предложенный подход не требует проведения длительного динамического наблюдения и обследования ближайших родственников.

Впервые в РФ диссертантом оценена распространённость и дана характеристика хромосомно-интегрированных *R.humanbetaa* и *R.humanbetabb*, передаваемых по наследству. Проведено полногеномное секвенирование клинических изолятов наследуемых хромосомно-интегрированных *R.humanbetaa* и *R.humanbetabb* (эндогенных) с использованием технологии коротких прочтений. Получены данные, необходимые для изучения особенностей популяции, понимания генетического разнообразия и географической стратификации этих вирусов.

Впервые автором определена экономическая эффективность внедрения лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b при расширенном лабораторном обследовании новорождённых с выявленными маркерами активной ВГЧ-6a/b-инфекции (на примере города Москвы).

Научно обоснован подход по совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с помощью молекулярно-биологических методов, позволяющий повысить его чувствительность и специфичность.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов исследования

Результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности врачей различных специальностей. Получены новые знания о проявлениях эпидемического процесса при основных инфекциях ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в РФ, свидетельствующие о необходимости внедрения в практику работы врачей эпидемиологов стандартного определения случая заболевания с учетом результатов лабораторной диагностики, характеризующихся высокими показателями специфичности и чувствительности.

Внедрение представленного автором комплекса разработок с использованием современных диагностических и научно-поисковых методов, будет способствовать масштабированию исследований, проводимых в рамках изучения инфекций ToRCH-группы, включая определение этиологической роли вирусов в развитии внутриутробной инфекции и врождённой патологии.

Разработанные автором методики явились основой для создания наборов реагентов, предназначенных для качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы и рассматриваемых на их роль возбудителей - кандидатов. Наборы реагентов прошли государственную регистрацию в установленном порядке, доступны для широкого использования и в настоящее время применяются в лабораторной практике РФ и за рубежом.

Внедрение новых диагностических технологий в практическое здравоохранение обеспечит раннюю этиологическую диагностику основных инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода на высоком методическом уровне и в кратчайшие сроки.

Разработанный алгоритм взятия, транспортировки и хранения образцов ногтевых пластин для последующей ПЦР-диагностики может быть рекомендован к использованию в различных областях практической медицины (клинико-лабораторная диагностика, медицинская генетика, криминалистическая и судебно-медицинская практика).

Способ экстракции нуклеиновых кислот из образцов ногтевых пластин позволит получить препарат ДНК/РНК, имеющий высокую степень химической очистки и концентрацию, пригодную для проведения исследований с применением молекулярно-биологических методов.

Разработанный способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b является для практического здравоохранения единственным доступным способом, позволяющим не только выявить хиВГЧ-6a/b, передаваемый по наследству, но и одновременно проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6a-статуса и наследуемого хиВГЧ-6b-

статуса как у детей, так и взрослых, без выполнения дополнительных динамических наблюдений и обследования ближайших родственников.

Внедрение в практику здравоохранения инновационного способа, основанного на количественном определении ДНК *R.humanbeta/b* в образцах цельной венозной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов пациента методом ПЦР-РВ, позволит сократить затраты на лечебно-диагностические мероприятия и оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы.

Внедрение молекулярно-биологических методов в систему информационного мониторинга эпидемиологического надзора за этими инфекциями позволит вывести эпидемиологический надзор на новый методический уровень.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и практических рекомендаций

Цели и задачи диссертационной работы Домоной Э.А. соответствуют названию и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, аргументированы и отражают результаты проведенных исследований.

Достоверность результатов, полученных диссертантом в ходе выполнения исследования, не вызывает сомнений и подтверждается большим объемом проведенных исследований, репрезентативностью выборочных исследований и результатами корректной статистической обработки.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично принимала участие на всех этапах исследования. Автором определена методология исследования, проведено формулирование цели,

задач, осуществлены планирование и организация этапов исследования, проведён анализ данных отечественной и зарубежной литературы, нормативных документов по теме диссертации, а также лично или при его непосредственном участии выполнены эпидемиологические, вирусологические, молекулярно-биологические, иммунохимические исследования, биоинформатический, экономический и статистический анализ. Автором лично осуществлена организация сбора биологического материала, проведена обработка экспериментальных данных, систематизация, комплексный анализ и обобщение полученных результатов, их обсуждение и внедрение в практику, сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации и определены перспективные направления дальнейших исследований. Вклад автора в разработку и апробацию методик качественного определения ДНК *T.gondii*, РНК *R.rubellae* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ; разработку лабораторного способа выявления и подтверждения наследуемого хивГЧ-6a/b у детей и взрослых; изучение распространённости наследуемых хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в РФ; создание онлайн-платформы «Карта распространённости наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*»; подготовку материала, вошедшего в заявки на патенты РФ на изобретение, создание баз данных; публикации результатов, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования, является определяющим.

Оценка структуры и содержания диссертации и автореферата

Диссертационная работа Домоной Э.А. имеет классическую схему построения и состоит из введения, 8 глав (обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», 6 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей

разработки темы, списка сокращений, списка литературы, приложений. Работа изложена на 505 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 94 таблицами и 91 рисунком. Список литературы содержит 303 источника, из которых 105 отечественных и 198 иностранных.

Автореферат структурирован, соответствует требованиям ГОСТ, даёт полное представление о цели, задачах, методах, результатах исследования и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

Полнота изложения основных положений диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные положения и результаты диссертационного исследования Домоной Э.А. нашли отражение в печатных работах. По теме диссертационного исследования опубликовано 85 научных работ, из них 13 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации. Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании методических рекомендаций, международной заявки, опубликованной в соответствии с договором о патентной кооперации. Диссертантом в соавторстве получено 2 патента РФ, свидетельства о государственной регистрации 5 баз данных и 4 программ для ЭВМ, регистрационные удостоверения на 5 медицинских изделий.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема, научные положения и выводы диссертации Домоной Э.А. соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования Домоной Э.А., выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для внедрения в практическую деятельность врачей различного профиля: эпидемиологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, врачей клинической лабораторной диагностики, что позволит оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы, как на учрежденческом, так и на территориальном уровнях.

В рамках изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции *R.humanbetaa* и *R.humanbetab*, в том числе определения этиологической роли вирусов в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии, определения генетических особенностей штаммов/клинических изолятов хиВГЧ-6а и хиВГЧ-6б, передаваемых по наследству, рекомендуется использовать комплекс разработок с использованием современных диагностических и научно-поисковых методов.

Использование предложенного инновационного способа для расширенного лабораторного обследования новорожденных с внутриутробной инфекцией с выявленными маркерами активной ВГЧ-6а/б-инфекции позволит проводить своевременную верификацию наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и наследуемого хиВГЧ-6б-статуса без выполнения дополнительных динамических наблюдений и обследования ближайших родственников.

Для консолидации и анализа данных по распространенности и географической стратификации наследуемых хиВГЧ-6а и хиВГЧ-6б (эндогенных) в стране и мире рекомендуется использование онлайн-платформы «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *Roseolovirus humanbetab*».

Результаты исследования могут быть включены в деятельность образовательных организаций, реализующих программы высшего и дополнительного профессионального образования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Домоной Э.А. нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Домоной Эльвиры Алексеевны на тему «Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы путём разработки и внедрения комплекса молекулярно-биологических методов диагностики, имеющая важное народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Отзыв о диссертации Домоной Э.А. обсуждён и одобрен на расширенном заседании кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «23» января 2025 года).

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

Заведующая кафедрой эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ,
заслуженный деятель науки РФ, доктор
медицинских наук, профессор

 Фельдблум И.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)
Адрес: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Телефон +7 (342) 217-21-20, факс +7 (342) 217-20-21
Электронная почта: psmu@psma.ru
Веб-сайт: <https://psma.ru>

