

**Заключение комиссии диссертационного совета 64.1.010.01
в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по диссертации Домоной Эльвиры Алексеевны «Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология**

Научный консультант – Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция по совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы в Российской Федерации с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов;

предложены научно-практические подходы, обеспечивающие оптимизацию этиологической диагностики инфекций ToRCH-группы и методологию изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции вируса герпеса человека ба (хиВГЧ-ба) и вируса герпеса человека бб (хиВГЧ-бб), с научно обоснованным применением молекулярно-биологических методов исследования;

доказана эффективность научно обоснованных методических подходов к определению этиологической роли *Roseolovirus humanbeta ba/b* в развитии

внутриутробной инфекции и врожденной патологии и экономическая эффективность внедрения лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6а/б статуса при расширенном лабораторном обследовании новорожденных с выявленными маркерами активной ВГЧ-6а/б-инфекции;

введен инновационный алгоритм выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6а/б (хиВГЧ-6а/б), основанный на количественном определении специфической ДНК вируса в комплексе биологического материала, позволяющий одновременно выявлять и проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6а/б статуса, как у детей, так и взрослых.

Теоретическая значимость обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об особенностях эпидемиологической ситуации по инфекциям ToRCH-группы, свидетельствующие о необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за этими инфекциями с помощью молекулярно-биологических методов, позволяющий повысить результативность мероприятий в части сбора, учета и эпидемиологического анализа данных;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) на достаточном количестве наблюдений использован комплекс современных и информативных методов исследования, включающий: эпидемиологический, молекулярно-биологический, биоинформатический, вирусологический, иммунохимический, экспертных оценок, экономического анализа, а также проведена статистическая обработка полученных результатов;

изложены тенденции, описывающие динамику и структуру заболеваемости инфекциями ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) на территории Российской Федерации;

раскрыты особенности проявлений эпидемического процесса инфекций ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в Российской Федерации, а также установлено, что роль

рассматриваемых кандидатов для включения в число возбудителей инфекций ToRCH-группы в подгруппу «другие» («other») (ДНК двух представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека: *Roseolovirus humanbetaa* и *R.humanbetabb*) в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии переоценена;

изучена распространенность хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *R.humanbetabb*, передаваемых по наследству, в Российской Федерации. Описаны случаи наследуемого хИВЧ-6a-статуса и хИВЧ-6b-статуса у новорожденных при расшифровке внутрисемейной наследственной передачи эндогенных хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *R.humanbetabb*;

проведена модернизация алгоритмов и подходов к организации мониторинга за инфекциями ToRCH-группы путем разработки и использования комплекса молекулярно-биологических методов исследования с применением новых диагностических технологий, обеспечивающих проведение ранней этиологической диагностики основных инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода (инфекции ToRCH-группы: токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция), на высоком методическом уровне в кратчайшие сроки.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены в практическую деятельность методические рекомендации «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора: 2021. – 112 с.). Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании патентов Российской Федерации «Способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B» (патент № RU2739997, дата приоритета 18.06.2020, опубл. 30.12.2020), «Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин» (патент № RU2751244, дата приоритета 30.09.2020, опубл.

12.07.2021), международной публикации по системе РСТ «Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин» (№ WO 2022/071833, дата приоритета 30.09.2020, опубл. 07.04.2022). Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании баз данных: «Распространенность наследуемого хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2020622759, опубл. 22.12.2020), «Расшифровка случаев внутрисемейной наследственной передачи хромосомно-интегрированных Human betaherpesvirus 6A и Human betaherpesvirus 6B» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2021620015, опубл. 12.01.2021), «Анализ и экономический расчет прямых затрат на диагностику и лечение внутриутробных инфекций вирусной этиологии у новорожденных в Московском регионе» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2021622600, опубл. 23.11.2021), «Анализ экономической значимости лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B у новорожденных в Московском регионе» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2021622858, опубл. 09.12.2021), «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2022620002, опубл. 10.01.2022). Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании программ для ЭВМ: «Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных Human betaherpesvirus 6A и Human betaherpesvirus 6B в мире» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2021660924, опубл. 05.07.2021), «Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных Human betaherpesvirus 6A и Human betaherpesvirus 6B в Российской Федерации» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2021661481, опубл. 12.07.2021), «Анализ и экономический расчет затрат на диагностику и лечение внутриутробных инфекций у новорожденных»

(свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2021667325, опубл. 27.10.2021), «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2022661706, опубл. 24.06.2022). Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании медицинских изделий: набор реагентов для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL» по ТУ 9398-081-01897593-2009 (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/06190 от 05 марта 2019 года), набор реагентов для выявления РНК вируса краснухи (*Rubella virus*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Rubella virus*-FL» по ТУ 9398-090-01897593-2009 (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05501 от 13 марта 2019 года), набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL» по ТУ 9398-094-01897593-2012 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09506 от 13 марта 2019 года), набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК цитомегаловируса человека (CMV) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL» по ТУ 9398-085-01897593-2012 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09504 от 04 марта 2019 года), комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03147 от 24 мая 2024 года). Результаты диссертационной работы используются в лекционном материале сертификационного курса усовершенствования «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний», проводимого на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора;

определены перспективы практического использования полученных результатов с целью совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCII-группы, повышения результативности мероприятий в части сбора, учета и эпидемиологического анализа данных по заболеваемости этими инфекциями;

создан информационно-аналитический ресурс – онлайн-платформа «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta*а и *Roseolovirus humanbeta*б» – для консолидации и анализа эпидемиологических данных по распространенности и географической стратификации наследуемых хиВГЧ-6а и хиВГЧ-6б (эндогенных) в стране и мире с возможностью использования для проведения эпидемиологического анализа в рамках геномного эпидемиологического надзора;

представлена методология изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции вируса герпеса человека 6а (хиВГЧ-6а) и вируса герпеса человека 6б (хиВГЧ-6б), с научно обоснованным применением молекулярно-биологических методов исследования, расширяющая представление о сосуществовании микро- и макроорганизма.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании с применением эффективных диагностических средств и методов, адекватных поставленным задачам, основаны на данных эпидемиологических, а также лабораторных исследований;

теория построена на проверяемых данных лабораторных и эпидемиологических исследований, большом объеме материала (85 991 наблюдений, собранных со всех территориальных образований страны за 15-летний временной период (2007–2023 гг.)), соответствии методической базы проведенных исследований принципам доказательной медицины;

идея базируется на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных ученых, научных данных по комплексной оценке результатов эпидемиологических, молекулярно-биологических, лабораторных исследований;

использованы современные методики сбора и анализа информации, сравнения данных литературы, что свидетельствует о соответствии полученных диссертантом результатов, защищаемых научных положений и концепции современному уровню развития науки;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике инфекций ToRCII-группы;

использованы современные методики сбора и обработки исходной эпидемиологической и лабораторной информации, дизайн исследования соответствует поставленным задачам и отвечает существующим требованиям, что позволяет рассматривать представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации как обоснованные и достоверные.

Личный вклад соискателя заключается в следующем: определена методология исследования, проведено формулирование цели, задач настоящей работы, осуществлено планирование и организация всех этапов исследования, проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы, нормативных документов по теме изыскания, а также лично или при его непосредственном участии выполнены эпидемиологические, вирусологические, молекулярно-биологические, иммунохимические исследования, биоинформатический, экономический и статистический анализ, осуществлена организация сбора биологического материала, проведена обработка экспериментальных данных, систематизация, комплексный анализ и обобщение полученных результатов проведенных исследований, 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 *Toxoplasma gondii*, РНК *Rubivirus rubellae* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ; разработку лабораторного способа выявления и подтверждения наследуемого хВІЧ-6a/b у детей и взрослых; изучение распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *R. humanbetab* в Российской Федерации; создание онлайн-платформы «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *Roseolovirus humanbetab*»; подготовку материала, вошедшего в заявки на патенты Российской Федерации на изобретение, создание баз данных; публикации результатов, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования, является определяющим.

Основные результаты по теме диссертационной работы опубликованы в 85 печатных работах, в том числе 13 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации. В рамках выполненной работы подготовлены методические рекомендации, получены 2 патента Российской Федерации, международная публикация (международная заявка, опубликованная в соответствии с договором о патентной кооперации (РСТ)), 5 свидетельств о государственной регистрации базы данных, 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 5 регистрационных удостоверений на медицинское изделие. Результаты диссертационного исследования представлены, доложены и обсуждены на более чем 50 конгрессах, научно-практических конференциях, съездах, научных форумах, научно-практических семинарах, в том числе за рубежом – на 7.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Основные положения, результаты и выводы полностью согласуются с современными представлениями об эпидемиологии инфекций ToRCH-группы, особенностях развития и тенденциях эпидемического процесса отдельных инфекций.

Использование современных методологических подходов, статистическая обработка цифровых данных, объективность выбора в изложении концептуальных положений диссертации и правильная интерпретация научных результатов и выводов позволяет считать полученные результаты достоверными и обоснованными.

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация Домоной Эльвиры Алексеевны «Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология представляет собой научную квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным требованиями Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата (доктора) медицинских наук.

Диссертация соответствует профилю диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве оппонентов предлагаются:

Васильев Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Припутневич Татьяна Валерьевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цвиркун Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, руководитель отдела эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

29.11.2024г.

Заключение подготовили:

Доктор медицинских наук

А.Т. Подколзин

Доктор медицинских наук

И.С. Королева

Доктор медицинских наук

Н.И. Шулакова



Подпись Подколзина А.Т.,
Королевой И.С., Шулаковой Н.И.
Уполномоченная секретарь / Шулакова Н.И.
ФБУИ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора