

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Васильева Валерия Викторовича на диссертационную работу Домоновой Эльвиры Алексеевны на тему «Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

### 3.2.2. Эпидемиология

#### Актуальность темы диссертационной работы

На современном этапе инфекционная патология является одной из сложных и часто недооцениваемых проблем акушерства и педиатрии – перинатальной патологии, характеризующейся существенными пери- и постнатальными потерями, влиянием на показатели младенческой заболеваемости и смертности, ранней инвалидизацией, снижением качества жизни детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции. Доказано, что основной вклад в развитие перинатальных инфекций вносят возбудители группы ToRCH-инфекций, среди которых ведущую роль играют цитомегаловирусная инфекция, краснуха и токсоплазмоз. В последние годы поднимается вопрос о расширении списка возбудителей инфекций ToRCH-группы, уточнении истинной роли ряда возбудителей в развитии перинатальной патологии, в том числе таких как *Roseolovirus humanbetaab* и *R.humanbetaab*.

Актуальность решения задачи совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы на основе

внедрения молекулярно-биологических методов, с учетом современных эпидемиологических особенностей и негативного влияния на внутриутробное развитие плода является несомненной. Использование современных методов с высокими аналитическими и диагностическими параметрами позволяет эффективно, в кратчайшие сроки решать задачи как анте-, так и постнатальной этиологической диагностики, что чрезвычайно важно для своевременного старта этиотропной терапии, контроля ее эффективности, прогноза течения заболеваний.

Исходя из вышеуказанного диссертационная работа Домоной Эльвиры Алексеевны, в которой поставлена цель: совершенствование эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы путем разработки и внедрения комплекса молекулярно-биологических методов диагностики, является актуальным научным направлением исследования.

### **Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов**

О достоверности полученных результатов исследования свидетельствует дизайн исследования, соответствующий поставленным цели и задачам, репрезентативный объем проанализированных данных и их адекватный статистический анализ с использованием современных компьютерных программ. Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Научная новизна исследования**

В результате проведенных исследований диссертантом получены актуальные научные данные по заболеваемости ведущими инфекциями ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в Российской Федерации.

Впервые в Российской Федерации разработан и внедрен в практику комплекс методик для определения ДНК *Toxoplasma gondii*, РНК *Rubivirus rubellae*, ДНК *Cytomegalovirus humanbeta5*, ДНК *R.humanbetaa* и *R.humanbetabb* 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.

Также впервые в Российской Федерации предложена методология изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции вируса герпеса человека 6а (хиВГЧ-6а) и вируса герпеса человека 6b (хиВГЧ-6b), с научно обоснованным применением молекулярно-биологических методов исследования, расширяющая представление о сосуществовании микро- и макроорганизма.

Впервые в Российской Федерации описаны случаи наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и хиВГЧ-6b-статуса у новорожденных при расшифровке внутрисемейной наследственной передачи эндогенного хромосомно-интегрированного *R.humanbetaa* и эндогенного хромосомно-интегрированного *R.humanbetabb*.

Диссертантом впервые в Российской Федерации предложены научно обоснованные методические подходы к определению этиологической роли *R.humanbetaa/b* в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии, включающие основные компоненты лабораторной диагностики наследуемого хиВГЧ-6a/b-статуса.

Впервые в Российской Федерации разработан инновационный способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b, основанный на количественном определении специфической ДНК вируса в образцах цельной венозной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов обследуемого методом ПЦР-РВ, позволяющий с 99% вероятностью одновременно выявлять хиВГЧ-6a/b, передаваемый по наследству, и проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6a-статуса и

наследуемого хиВГЧ-6b-статуса как у детей, так и взрослых. Предложенный подход не требует проведения длительного динамического наблюдения и обследования ближайших родственников.

Впервые в Российской Федерации проведено полногеномное секвенирование клинических изолятов наследуемых хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* (эндогенных) с использованием технологии коротких прочтений и дана их характеристика.

Автором впервые в Российской Федерации оценена распространенность хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству. Получены данные, необходимые для изучения особенностей популяции, понимания генетического разнообразия и географической стратификации этих вирусов.

Впервые определена экономическая эффективность внедрения лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b при расширенном лабораторном обследовании новорожденных 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 результативность мероприятий в части сбора, учета и эпидемиологического анализа данных.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Получены актуальные научные данные о современной эпидемиологической ситуации по основным инфекциям ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в Российской Федерации, демонстрирующие необходимость широкого внедрения единых научно обоснованных критериев стандартного определения случая заболевания и повышения качества лабораторной верификации путем применения современных методов лабораторной диагностики с высокими

показателями специфичности и чувствительности, в том числе молекулярно-биологических методов.

Внедрение представленных решений, а именно комплекса разработок с использованием современных диагностических и научно-поисковых методов, способствует масштабированию исследований, проводимых в рамках изучения инфекций ToRCH-группы, феномена наследуемой хромосомной интеграции *R.humanbetaaba* и *R.humanbetabb*, в том числе определения этиологической роли вирусов в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии.

Разработанные методики приняты за основу при создании наборов реагентов, предназначенных для качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы и рассматриваемых кандидатов для включения в число возбудителей инфекций ToRCH-группы на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ. Наборы реагентов прошли государственную регистрацию в установленном порядке, доступны для широкого использования и в настоящее время применяются в лабораторной практике Российской Федерации и за рубежом.

Внедрение новых диагностических технологий на основе разработанных методик в практическое здравоохранение обеспечивает 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. Разработанные правила взятия, транспортировки, хранения образцов ногтевых пластин для последующей ПЦР-диагностики могут быть использованы в различных областях: практической медицине (клинико-лабораторная диагностика, медицинская генетика), криминалистической, судебно-медицинской практике и др. Разработанный способ экстракции нуклеиновых кислот из образцов ногтевых пластин позволяет получить препарат ДНК/РНК, имеющий высокую степень химической очистки и концентрацию, пригодную для проведения

исследований с применением молекулярно-биологических методов, в том числе ПЦР-РВ при подтверждении наследуемого хиВГЧ-6а/6-статуса пациентов. Разработанный способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6а/6 в настоящее время является для практического здравоохранения единственным доступным способом, позволяющим не только выявить хиВГЧ-6а/6, передаваемый по наследству, но и одновременно проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и наследуемого хиВГЧ-66-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.humanbeta6a/6* 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 в регионе.

Оптимизация методов мониторинга за инфекциями ToRCH-группы путем использования разработанного комплекса молекулярно-биологических методов исследования позволяет усовершенствовать информационное обеспечение системы эпидемиологического надзора за этими инфекциями.

### **Личное участие автора в получении результатов исследования**

Автором лично определена методология исследования, проведено формулирование цели, задач настоящей работы, осуществлены 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.

Автором лично 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 *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 распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *R.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.

### **Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности**

Диссертационное исследование, проведенное Домоной Эльвирой Алексеевной, построено по традиционному принципу, содержит 505 листов машинописного текста и иллюстрировано 94 таблицами и 91 рисунком. Список литературы содержит 303 источника, из которых 105 – на русском языке и 198 – на английском языке.

Обзор литературы (первая глава) соответствует теме диссертационной работы и отражает ее основные аспекты.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, подробно описана и структурирована, что дает полное представление о дизайне исследования и четкое понимание о комплексном подходе выбранных методов.

Используемая методология соответствует поставленным задачам и современным стандартам проведения научных исследований.

В третьей главе диссертантом проанализирована современная эпидемиологическая ситуация по токсоплазмозу (2009–2023 гг.), краснухе (2007–2023 гг.), цитомегаловирусной инфекции (2009–2023 гг.) в Российской Федерации. Установленная существенная неравномерность территориального распределения заболеваемости токсоплазмозом, цитомегаловирусной болезнью и врожденной цитомегаловирусной инфекцией в разрезе субъектов Российской Федерации, расчетные показатели, свидетельствующие о существующей гиподиагностике случаев синдрома врожденной краснухи, подтверждают наличие недостатков в учете и регистрации данных нозологических форм, использовании различных подходов при проведении лабораторного подтверждения и интерпретации полученных результатов. Представленные данные обуславливают необходимость широкого внедрения единых научно обоснованных критериев стандартного определения случая заболевания, повышения качества лабораторной верификации путем применения современных методов лабораторной диагностики, в том числе молекулярно-биологических методов.

Четвертая глава посвящена разработке, валидации и апробации четырех методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ. Разработанные и валидированные автором методики обладают высокими аналитическими и диагностическими характеристиками, отвечающими современным требованиям. Предусмотрена возможность параллельного применения всех представленных методик в составе единого комплекса с использованием одной приборной базы и единой программы амплификации, что позволяет проводить одновременно качественные и/или количественные определения ДНК или РНК инфекционных агентов.

В пятой главе проведена оценка эффективности применения методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот



возбудителей инфекций ToRCH-группы на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ и алгоритмов их использования. Особое внимание уделено возможности интеграции разработанных методик в алгоритмы лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы, а именно краснухи у беременных и внутриутробной инфекции у новорожденных, токсоплазмоза у беременных и проведения верификации врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы.

В шестой главе автором подробно изложена разработка методических подходов к определению этиологической роли *R.humanbeta6a/b* в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии. Продемонстрированы клинические примеры, подчеркивающие обоснованность и необходимость проведения данной разработки. А также представлены основные компоненты лабораторной диагностики наследуемого хиВГЧ-6a/b-статуса как у детей, так и у взрослых: способ экстракции нуклеиновых кислот из образцов ногтевых пластин, инновационный лабораторный способ выявления и подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b. Помимо вышеназванного изучена распространенность хиВГЧ-6a, хиВГЧ-6b, передаваемых по наследству, в Российской Федерации и представлен базовый инструмент для ее изучения (онлайн-платформа «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*»).

В седьмой главе диссертационного исследования проведен анализ экономической значимости выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b у новорожденных на примере города Москвы. Доказано, что гипердиагностика врожденных инфекций, вызываемых ВГЧ-6a и/или ВГЧ-6b у новорожденных с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса, несет дополнительное необоснованное экономическое бремя для системы здравоохранения и общества. При этом внедрение инновационного способа выявления и лабораторного подтверждения хиВГЧ-6a/b, передаваемого по наследству, при обследовании новорожденных с

внутриутробной инфекцией позволит повысить эффективность сбора, учета и эпидемиологического анализа данных при оптимизации эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы в Российской Федерации.

В восьмой главе автором на основании данных, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования, научно обоснованы подходы по совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов. Предложенные решения позволят повысить качество и эффективность эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы в Российской Федерации в целом.

В заключении диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными научной отечественной и зарубежной литературы.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, а также дополнена приложением.

### **Апробация результатов**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 85 научных работ, из них 13 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на более чем 50 конгрессах, научно-практических конференциях, съездах, научных форумах, научно-практических семинарах, включая рубежные.

Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании методических рекомендаций, 2 патентов Российской Федерации, международной заявки, опубликованной в соответствии с договором о патентной кооперации, 5 баз данных, 4 программ для ЭВМ, научно-технической документации 5 регистрационных досье медицинских изделий.

## **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат имеет четкую структуру, соответствует требованиям ГОСТ и дает полное представление о цели, задачах, методах исследования и его результатах. Он точно отражает содержание диссертационной работы, раскрывает основные положения научной работы, выносимые на защиту.

## **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы Домоной Эльвиры Алексеевны и ее оформлению нет.

Хотелось бы получить ответ на вопрос: Какая форма внедрения результатов исследования предполагается в широких кругах практического здравоохранения (внесение изменений в действующие «Санитарные правила...», «Методические указания...», создание новых нормативно-правовых актов, предложения профессиональным сообществам для «Клинических рекомендаций» по соответствующим нозологическим формам)?

## **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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема оптимизации системы эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической

значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Домонова Эльвира Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.


*Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.*

Официальный оппонент:

профессор кафедры инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Васильев В.В.

«15» августа 2025 г.

Подлинность подписи д.м.н., профессора Васильева В.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент



Трофимов Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Киришская, д. 41, телефон: +7 (812) 303-50-01, e-mail: rectorat@szgmu.ru