

ДОМОНОВА ЭЛЬВИРА АЛЕКСЕЕВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ИНФЕКЦИЯМИ ToRCH-ГРУППЫ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ
НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ на заседании 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 адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. За.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 22.11.2023 № 875 2024 год в нашей стране объявлен Годом семьи [Путин В. В., 2023]. В Послании Федеральному Собранию России от 29.02.2024 Глава государства предложил запустить новую комплексную программу по охране материнства, сбережению здоровья детей и подростков, в том числе репродуктивного здоровья, чтобы дети рождались и росли здоровыми, а в будущем и у них были здоровые дети [Путин В. В., 2024].

На современном этапе инфекционная патология является одной из сложных и часто недооцениваемых проблем акушерства и педиатрии – перинатальной патологии, которая характеризуется как существенными пери- и постнатальными потерями, влиянием на показатели младенческой заболеваемости и смертности, так и ранней инвалидизацией, а также снижением качества жизни детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции. По данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10% [Заплатников А. Л. и др., 2013; Васильев В. В. и др., 2019].

Основная роль в развитии перинатальных инфекций отводится возбудителям обобщенной группы ToRCH-инфекций. Многолетние исследования позволили выделить среди наиболее значимых ToRCH-инфекций токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию [Britt W. J., 2018; Dubey J. P. et al., 2021; Leruez-Ville M. et al., 2024].

В мире около 30% населения инвазировано *Toxoplasma gondii* [Давыдов В. В. и др., 2024; Su C. et al., 2012; Pleyer U. et al., 2019; Ahmed M. et al., 2020; Suzuki Y., 2021]. Уровень инвазированности населения в разных странах варьирует в широких пределах и в большой степени зависит от санитарно-гигиенических условий, особенностей питания [Firmino S. S. et al., 2024]. В Российской Федерации инвазировано 32,0–41,5% населения [Гончаров Д. Б., 2006; Марданлы С. Г. О., 2016]. В зависимости от механизма инвазирования различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз. Частота врожденного токсоплазмоза составляет от 0,1 до 0,3 на 1000 детей, рожденных живыми [Kieffer F. et al., 2013; Berdysh D. et al., 2020]. Общее количество детей с врожденным токсоплазмозом, ежегодно рождающихся в мире, превышает 190 000 [Dubey J. P. et al., 2021; Milne G. C. et al., 2023], а летальность на первом году жизни достигает 3% [Melo M. S. et al., 2023].

В настоящее время в глобальном масштабе проблема элиминации краснухи остается нерешенной, несмотря на существующие эффективные методы специфической профилактики и приверженность в большинстве стран стратегии массовой вакцинации [Смердова М. А. и др., 2019; Winter A. K. et al., 2022]. В 2022 г. в 78 странах мира было зарегистрировано 17 865 случаев заболевания краснухой [WHO, 2023]. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по краснухе отмечается в странах Африки, Восточной и Южной Азии [CDC, 2024]. У беременных *Rubivirus rubellae*, обладая тератогенными свойствами, проникает через плаценту и вызывает эмбрио- и фетопатии, приводящие к патологии развития, смерти плода, самопроизвольному выкидышу (10–40%) или мертворождению (20%), ранней неонатальной смерти (25%) или синдрому врожденной краснухи [Тихомирова К. К. и др., 2020]. При инфицировании в первые 12 недель беременности риск развития синдрома врожденной краснухи достигает 80–90%, затем существенно снижается в период до 20 недели

беременности [Seppälä E. M. et al., 2019]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется >100 000 случаев рождения детей с синдромом врожденной краснухи [Winter A. K. et al., 2022], >80% из которых – в Африке и некоторых странах Южной и Юго-Восточной Азии [CDC, 2024]. Установлено, что в условиях эндемичного распространения краснухи ожидаемый показатель синдрома врожденной краснухи составляет 0,1 случая на 1000 детей, рожденных живыми, а при эпидемии этот показатель находится в диапазоне 0,5–3,5 случая [WHO, 2005].

Цитомегаловирусная инфекция является одной из ведущих причин мертворождений, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [Ющук Н. Д. и др., 2019; Revello M. G. et al., 2002; Baloga O. et al., 2022]. Врожденная инфекция, вызванная *Cytomegalovirus humanbeta5*, является наиболее часто регистрируемой вирусной инфекцией у новорожденных [Britt W. J., 2018]. Распространенность врожденной цитомегаловирусной инфекции в мире составляет 0,64% при риске развития необратимых негативных последствий у инфицированных детей 17–20% [Leruez-Ville M. et al., 2024]. В развитых странах врожденную цитомегаловирусную инфекцию отмечают у 0,3–2,4% выживших новорожденных, в том числе в США – у 0,5–2,0%. При первичной материнской цитомегаловирусной инфекции заражение плода наблюдают в 30–40% случаев [Барановская Е. И. и др., 2024; Lazzarotto T. et al., 2008; Carlson A. et al., 2010].

Согласно представленным данным внутриутробная инфекция, вызванная *Roseolovirus humanbeta6a/b* (сохраняющееся общее название для двух видов: *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*), в редких случаях приводит к спонтанному аборт, гидроцефальному синдрому, миокардиту, фульминантному гепатиту, поражению центральной нервной системы [Mendel I. et al., 1995; Ashshi A. M. et al., 2000; Ramalho C. et al., 2011; Kim F. et al., 2020]. Врожденная инфекция, вызванная этими возбудителями, выявляется у 1% новорожденных и в большинстве случаев протекает бессимптомно [Hall C. V. et al., 2004; Caserta M. T. et al., 2014]. По некоторым данным, большинство случаев с большей вероятностью связано с наличием у ребенка носительства наследуемого хромосомно-интегрированного вируса [Rentz A. C. et al., 2007; Hall C. V. et al., 2008; Morissette G. et al., 2010]. Вопрос об обоснованности включения инфекций, вызванных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*, в группу ToRCH остается открытым.

В целом, инфекции ToRCH-группы отличаются широкой и повсеместной распространенностью потенциальных возбудителей среди различных групп населения в популяции, бессимптомное течение заболевания или отсутствие патогномичных клинических симптомов у иммунокомпетентных лиц, высокий риск развития патологии у плода или новорожденного при первичном инфицировании женщины во время беременности, возможность реактивации при латентной инфекции у беременных с потенциальным риском внутриутробного заражения плода и неблагоприятного исхода беременности (выкидыш, мертворождение, преждевременные роды).

Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, разработка высокоточных методов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики врожденных инфекций является одной из приоритетных [Заплатников А. Л. и др., 2013]. Лабораторная верификация перинатальной инфекционной патологии является ключевым звеном диагностики и во многом определяет дальнейшую тактику ведения пациента,

стратегию терапии и благоприятность исхода. При этом однотипность клинических проявлений ToRCH-инфекций обосновывает необходимость безотлагательного проведения расшифровки этиологии заболевания. Существующие рутинные методы лабораторной диагностики внутриутробных инфекций, в том числе инфекций ToRCH-группы, направленные на оценку состояния специфического иммунитета, не позволяют решить поставленной задачи в рамках пренатальной диагностики или диагностики в раннем неонатальном периоде, периоде грудного возраста. Из основных недостатков используемых приемов отмечают невозможность установления факта передачи возбудителя от матери плоду и развития внутриутробной инфекции, в то время как выявление нуклеиновых кислот возбудителей с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР, ОТ-ПЦР) обладают такой возможностью с диагностической чувствительностью, приближающейся к 100%.

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, интеграция их в существующие алгоритмы диагностики, способствующих повышению качества и эффективности эпидемиологического надзора в Российской Федерации, являются значимыми и необходимыми.

Степень разработанности темы исследования

Изучению эпидемиологических аспектов, особенностей клинико-лабораторной диагностики ToRCH-инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) посвящены работы отечественных ученых: Н. В. Каражас (2002), Е. А. Григорьевой (2003), О. А. Землянского (2004), В. И. Шахгильдяна (2004), Т. И. Долгих (2005), Г. М. Ушаковой (2006), А. В. Калитина (2007), Л. В. Лялиной и соавт. (2009), Н. М. Моковой (2009), Ю. В. Минаковой (2010), А. Ю. Антиповой (2011), И. Н. Лыткиной (2011), В. В. Васильева и соавт. (2013), С. Г. О. Марданлы (2016), Е. Н. Присяжнюк и соавт. (2016), Л. Б. Кистеневой (2017), С. М. Казарян (2020), М. В. Ивановой (2021), А. В. Ноздрачевой (2021) и др. А также зарубежных авторов: А. Carlson et al. (2010), G. Gerna et al. (2012), F. Kieffer et al. (2013), C. Dard et al. (2016), L. A. Zimmerman et al. (2020), J. P. Dubey et al. (2021) и др.

Ряд исследователей сходились во мнении о необходимости внедрения в существующие алгоритмы диагностики ToRCH-инфекций современных методов, в частности иммунохимических и молекулярно-биологических, обладающих высокими аналитическими и диагностическими характеристиками. Однако не было предложено и внедрено в практику в Российской Федерации эффективного инструмента – комплекса современных методик, предназначенного для качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей ToRCH-инфекций на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ, позволяющего оптимизировать существующие подходы специфической лабораторной диагностики у пациентов разного возраста, в том числе при проведении пренатальной диагностики, обследовании лиц из групп риска (дети грудного возраста и др.), установлении окончательного диагноза на ранних сроках развития инфекционного процесса и в рамках проведения дифференциальной диагностики.

Исследования, направленные на изучение *Roseolovirus humanbeta6a/b* и ассоциированных с ним заболеваний, проводились такими российскими и зарубежными авторами, как Е. В. Новосад (2008), М. Ю. Калугина (2009), А. Д. Музыка (2017), М. А. Никольский (2018), Е. В. Мелехина (2018), В. В. Краснов (2019), О. И. Демина, Т. А. Чеботарева (2020), А. В. Пермякова (2022), М. С. Савенкова (2023), Е. В. Мелехина, А. В. Горелов (2023), Н. Agut et al. (2015, 2016, 2017), Н. Miura et al. (2015, 2018), A. L. Greninger et al. (2018, 2019, 2023), L. Flamand (2018), E. Eliassen et al. (2020), O. King et al. (2021), A. Sultanova et al. (2022), L. Gabrielli et al. (2023), однако до настоящего момента в Российской Федерации представлено недостаточно данных по изучению феномена наследуемой хромосомной интеграции *Roseolovirus humanbeta6a/b*, распространенности эндогенных вирусов, передаваемых по наследству, их роли в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии, что во многом обусловлено отсутствием доступных инструментов, необходимых для выявления, лабораторного подтверждения и достоверной интерпретации получаемых результатов. Все вышеизложенное определило цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования

Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы путем разработки и внедрения комплекса молекулярно-биологических методов диагностики.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости инфекциями ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) в Российской Федерации.
2. Разработать, валидировать и апробировать комплекс методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей ToRCH-инфекций на основе ПЦР, ОТ-ПЦР.
3. Научно обосновать необходимость внедрения методик на основе ПЦР, ОТ-ПЦР в алгоритмы диагностики инфекций ToRCH-группы и оценить эффективность их использования.
4. Разработать методические подходы к определению этиологической роли *Roseolovirus humanbeta6a/b* в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии.
5. Оценить экономическую целесообразность внедрения способа выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6a/b для диагностики инфекций ToRCH-группы у новорожденных.
6. Научно обосновать и предложить пути совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов.

Научная новизна исследования

В результате проведенных исследований 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 *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ в различных форматах с высокими аналитическими и диагностическими характеристиками, позволяющий оптимизировать лабораторную диагностику инфекций ToRCH-группы.

Впервые в Российской Федерации предложена методология изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции вируса герпеса человека 6a (хиВГЧ-6a) 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-6a-статуса и хиВГЧ-6b-статуса у новорожденных при расшифровке внутрисемейной наследственной передачи эндогенного хромосомно-интегрированного *Roseolovirus humanbeta6a* (в трех поколениях с определением сайта интеграции – 17p хромосома: от отца – дочери и внуку) и эндогенного хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6b* (в двух поколениях: от отца – двум детям (девочке и мальчику) из двойни).

Впервые в Российской Федерации предложены научно обоснованные методические подходы к определению этиологической роли *Roseolovirus humanbeta6a/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 хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6a/b (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 оценена распространенность хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству.

Впервые в Российской Федерации проведено полногеномное секвенирование клинических изолятов наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* (эндогенных) с использованием технологии коротких прочтений и дана их характеристика. 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 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 *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, 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 в подгруппу «другие» («other») (ДНК двух представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека: *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*) 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-6a/b-статуса пациентов.

Разработанный способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b в настоящее время является для практического здравоохранения единственным доступным способом, позволяющим не только выявить хиВГЧ-6a/b, передаваемый по

наследству, но и одновременно проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и наследуемого хиВГЧ-6б-статуса как у детей, так и взрослых, без выполнения дополнительных динамических наблюдений и обследования ближайших родственников.

Внедрение в практику здравоохранения города Москвы инновационного способа, основанного на количественном определении ДНК *Roseolovirus humanbeta6a/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 в регионе.

Оптимизация методов мониторинга за инфекциями ToRCH-группы путем разработки и использования комплекса молекулярно-биологических методов исследования обеспечила усовершенствование информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за этими инфекциями.

Методология и методы исследования

Исследование носило многолетний, комплексный характер. Методологическая основа диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Использованы общенаучные подходы, специальные методы классической эпидемиологии (описательный и аналитический); лабораторные методы исследования (молекулярно-биологический, иммунохимический, вирусологический), биоинформатический метод, методы экспертных оценок, экономического анализа и статистический. Данные проанализированы, систематизированы и представлены в главах, посвященных собственным исследованиям. На основе полученных результатов сформулированы выводы, даны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Современная эпидемиологическая ситуация по ведущим инфекциям ToRCH-группы (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция) характеризуется общей тенденцией к снижению уровней заболеваемости при сохранении высокой социально-экономической значимости этих инфекций. Наиболее благоприятная эпидемиологическая ситуация отмечается по краснухе, что обусловлено реализацией масштабной программы элиминации краснухи и предупреждения синдрома врожденной краснухи, включающей мероприятия по проведению специфической вакцинопрофилактики. Выявлено неравномерное распределение заболеваемости инфекциями ToRCH-группы на территории Российской Федерации. Показано, что у детей в возрасте до года среднемноголетний показатель заболеваемости токсоплазмозом и цитомегаловирусной болезнью превышал аналогичные параметры детей других возрастных групп в 4,53–7,17 раз и 2,70–28,07 раз соответственно ($p < 0,0001$).

2. Разработаны, валидированы и апробированы методики качественного, качественного и количественного определения нуклеиновых кислот основных возбудителей инфекций ToRCH-группы (ДНК *Toxoplasma gondii*, РНК *Rubivirus rubellae*, ДНК *Cytomegalovirus humanbeta5*) и рассматриваемых кандидатов для включения в число возбудителей инфекций ToRCH-группы в подгруппу «другие» («other») (ДНК двух представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека: *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*), обладающие высокими показателями аналитической и

диагностической чувствительности и специфичности, доступные для применения при лабораторной диагностике краснухи, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной ВГЧ-6а/б, у пациентов различного возраста, в том числе при установлении окончательного диагноза, проведении дифференциальной диагностики.

3. Специфическая лабораторная диагностика инфекций ToRCH-группы должна основываться на комплексном применении современных молекулярно-биологических и иммунохимических методов исследования. Внедрение комплекса методик на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ в алгоритмы диагностики инфекций ToRCH-группы обеспечивает высокий уровень достоверности получаемых результатов лабораторного исследования и их прогностическую ценность.

4. Комплекс разработок с использованием современных диагностических и научно-поисковых методов способствует масштабированию исследований, проводимых в рамках изучения наследуемой хромосомной интеграции *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, в том числе определения этиологической роли вирусов в развитии внутриутробных инфекций и врожденной патологии, изучения особенностей популяции эндогенных форм *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству, качественно повышая эффективность лабораторной диагностики ВГЧ-6а/б-инфекции и сокращая продолжительность диагностического поиска.

5. Гипердиагностика внутриутробных инфекций, вызываемых вирусом герпеса человека 6а/б у новорожденных с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса, несет неоправданное экономическое бремя для системы здравоохранения и общества. Внедрение в практику здравоохранения города Москвы инновационного способа, основанного на количественном определении ДНК *Roseolovirus humanbeta6a/б* 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.

6. На основе внедрения алгоритма дифференциальной диагностики с использованием молекулярно-биологических методов усовершенствованы информационная и диагностическая подсистемы эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы.

Личное участие автора в получении результатов

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 *Toxoplasma gondii*, РНК *Rubivirus rubellae* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ; разработку лабораторного способа выявления и подтверждения наследуемого хиВГЧ-6а/б у детей и взрослых; изучение распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в Российской Федерации; создание онлайн-платформы «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*»; подготовку материала, вошедшего в заявки на патенты Российской Федерации на изобретение, создание баз данных; публикации результатов, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования, является определяющим.

Внедрение результатов исследования

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

Подготовлены методические рекомендации:

Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: Методические рекомендации / Э. А. Домонова, М. Г. Творогова, А. Т. Подколзин [и др.]; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии». – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – 112 с. – ISBN 978-5-6045286-6-2. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>.

Получены патенты Российской Федерации:

1. Патент № 2739997 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/686. Способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6А/В: № 2020120283: заявл. 18.06.2020: опубл. 30.12.2020 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

2. Патент № 2751244 С1 Российская Федерация, МПК C12N 15/10, C12Q 1/68. Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин: № 2020132246: заявл. 30.09.2020: опубл. 12.07.2021 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Получена международная публикация (международная заявка, опубликованная в соответствии с договором о патентной кооперации (РСТ)):

WO 2022/071833. Домонова Э. А., Сильвейстрова О. Ю., Шипулина О. Ю. Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин. Номер международной публикации:

WO 2022/071833. Дата международной публикации: 07 апреля 2022 (07.04.2022). Всемирная организация интеллектуальной собственности, Международное бюро. Международная патентная классификация: C12N 15/10 (2006.01), C12Q 1/68 (2018.01). Номер международной заявки: PCT/RU2021/050381. Дата международной подачи: 17 ноября 2021 (17.11.2021). Язык подачи: русский. Язык публикации: русский. Данные о приоритете: 2020132246 30 сентября 2020 (30.09.2020) RU.

Получены свидетельства о государственной регистрации базы данных:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020622759 Российская Федерация. База данных «Распространенность наследуемого хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus* 6A/B»: № 2020622680: заявл. 16.12.2020: опубл. 22.12.2020 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, К. В. Кулешов, А. П. Чупалов; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620015 Российская Федерация. Расшифровка случаев внутрисемейной наследственной передачи хромосомно-интегрированных *Human betaherpesvirus* 6A и *Human betaherpesvirus* 6B: № 2020622767: заявл. 25.12.2020: опубл. 12.01.2021 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, К. В. Кулешов, А. П. Чупалов; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622600 Российская Федерация. Анализ и экономический расчет прямых затрат на диагностику и лечение внутриутробных инфекций вирусной этиологии у новорожденных в Московском регионе: № 2021622510: заявл. 16.11.2021: опубл. 23.11.2021 / Э. А. Домонова, Е. М. Воронин, Е. В. Мелехина [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622858 Российская Федерация. Анализ экономической значимости лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B у новорожденных в Московском регионе: № 2021622804: заявл. 03.12.2021: опубл. 09.12.2021 / Э. А. Домонова, Е. М. Воронин, Е. В. Мелехина [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620002 Российская Федерация. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: № 2021623223: заявл. 22.12.2021: опубл. 10.01.2022 / Э. А. Домонова, М. Г. Творогова, А. Т. Подколзин [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021660924 Российская Федерация. Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных *Human betaherpesvirus 6A* и *Human betaherpesvirus 6B* в мире: № 2021660161: заявл. 30.06.2021: опубл. 05.07.2021 / Э. А. Домонова, А. П. Чупалов, М. Б. Глазов; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021661481 Российская Федерация. Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных *Human betaherpesvirus 6A* и *Human betaherpesvirus 6B* в Российской Федерации: № 2021660144: заявл. 30.06.2021: опубл. 12.07.2021 / Э. А. Домонова, А. П. Чупалов, М. Б. Глазов; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667325 Российская Федерация. Анализ и экономический расчет затрат на диагностику и лечение внутриутробных инфекций у новорожденных: № 2021666825: заявл. 26.10.2021: опубл. 27.10.2021 / Э. А. Домонова, Е. М. Воронин, В. Г. Акимкин [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661706 Российская Федерация. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: № 2022661251: заявл. 21.06.2022: опубл. 24.06.2022 / Э. А. Домонова, В. Г. Акимкин, М. Б. Глазов [и др.]; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Получены регистрационные удостоверения на медицинское изделие:

1. Регистрационное удостоверение на набор реагентов для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL» по ТУ 9398-081-01897593-2009 № ФСР 2009/06190 от 05 марта 2019 года.

2. Регистрационное удостоверение на набор реагентов для выявления РНК вируса краснухи (*Rubella virus*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Rubella virus*-FL» по ТУ 9398-090-01897593-2009 № ФСР 2009/05501 от 13 марта 2019 года.

3. Регистрационное удостоверение на набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL» по ТУ 9398-094-01897593-2012 № ФСР 2010/09506 от 13 марта 2019 года.

4. Регистрационное удостоверение на 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 № ФСР 2010/09504 от 04 марта 2019 года.

5. Регистрационное удостоверение на комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» № ФСР 2008/03147 от 24 мая 2024 года.

Результаты работы используются в лекционном материале сертификационного курса усовершенствования «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний», проводимого на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

О достоверности полученных результатов исследования свидетельствует дизайн исследования, соответствующий поставленным цели и задачам, репрезентативный объем проанализированных данных и их адекватный статистический анализ.

Материалы 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:

– III Российской научной конференции с международным участием «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» (Новосибирск, 2006); Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии» (Москва, 2006); IX съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (Москва, 2007); VI Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней – 2007» («Молекулярная диагностика – 2007») (Москва, 2007); II, IV Региональных научных форумах «Мать и дитя» (Сочи, 2008; Екатеринбург, 2010); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2010» (Москва, 2010); III–VI, IX–XIII Ежегодных всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2011, 2012, 2013, 2014, 2017, 2018, 2019, 2020 (интернет-конгресс), 2021); I Международном конгрессе по перинатальной медицине, посвященном 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, и VI Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011); XIV, VIII, XX Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013, 2017, 2019); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2014» (Москва, 2014); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2017» (Москва, 2017); XX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2021» (Москва, 2021); XII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2017); III, IV Московских городских съездах педиатров

«Трудный диагноз» в педиатрии», «Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» (Москва, 2017, 2018); XVI, XVII Конгрессах детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2017, 2018); IV, V Российских конгрессах лабораторной медицины (Москва, 2018, 2019); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2018); VIII Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2018); Втором национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2019); V, IX Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2019, 2023); Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» (Москва, 2020); Конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2022» (Москва, 2022) и «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2024» (Москва, 2024); III, IV Национальных конгрессах с международным участием «ЛАБРИН 2021» и «ЛАБРИН 2022» (Москва, 2021, 2022); научно-практических семинарах ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Диагностика и лечение урогенитальных и внутриутробных инфекций: выбор оптимального и клинически обоснованного алгоритма» (Москва, 2020), «Определение роли врожденных инфекций в патологии беременности и состояния здоровья новорожденных ВИЧ-инфицированных матерей» (Екатеринбург, 2022), «Герпес-вирусные инфекции: диагностика и лечение» (Москва, 2022); II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2022); III, IV Ежегодных конференциях по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2023, 2024); II Всероссийском конгрессе с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2023» (Москва, 2023); Международной онлайн-конференции «Инфекционные болезни у лиц со сниженным иммунитетом: диагностика, клиника, лечение» (Москва, 2024);

– Международной научно-практической конференции «Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков» (Республика Казахстан, Алматы, 2006); Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика инфекционных болезней» (Республика Беларусь, Минск, 2007); Международном Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням (Республика Беларусь, Витебск, 2008); European Congress of Immunology (Glasgow, Scotland, 2012); Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2018» (Республика Беларусь, Минск, 2018); World Congress on Clinical Pediatrics and Pediatric Oncology & Care (Lisbon, Portugal, 2018); 11th International Conference on HHV-6 & 7 (Quebec, Canada, 2019).

Диссертационная работа представлена и рекомендована к защите на заседании Апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 02 июля 2024 года, протокол № 85.

Соответствие работы паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 85 научных работ, в том числе 13 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа содержит введение, восемь глав (обзор литературы; глава, описывающая материалы и методы исследования; шесть глав собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложения. Объем работы – 505 страниц. Диссертация иллюстрирована 94 таблицами, 91 рисунком. Список литературы содержит 303 источника, в том числе 105 – на русском языке и 198 – на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, носило комплексный, многолетний характер и включало шесть этапов, обобщенно представленных в таблице 1. Для достижения цели и решения поставленных задач использованы следующие методы исследования: эпидемиологический, молекулярно-биологический, биоинформатический, вирусологический, иммунохимический, экспертных оценок, экономического анализа, статистический.

Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты статистическому анализу с использованием стандартных методов вариационной статистики. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows 10), SPSS 16. Достоверность различий для независимых выборок оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивалась при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Для количественных данных предварительно выполнялась оценка характера распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сравнении количественных признаков, имеющих распределение, близкое к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. Уровень значимости статистических показателей считался достоверным при $p < 0,05$, недостоверным – при $p \geq 0,05$.

Таблица 1 – Общая характеристика основных этапов, материалов и методов исследования

Направление исследования	Период, год	Материалы	Количество	Методы
1. Анализ динамики уровня и структуры заболеваемости инфекциями ToRCH-группы в Российской Федерации	2007–2023	материалы государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации»	17 докладов	эпидемиологический (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование); статистический (Microsoft Excel (Windows 10), IBM SPSS Statistics)
		данные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (годовая)	47 форм 85 991 наблюдение	
		данные формы федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» (годовая)	17 форм 41 750 464 наблюдения	
		данные формы федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (годовая)	17 форм 41 750 464 наблюдения	
		нормативно-правовые акты, регламентирующие организацию федеральной и отраслевой статистической отчетности по инфекциям ToRCH-группы	20 источников	
		информационно-аналитические материалы о заболеваемости изучаемыми инфекциями на территории города Москвы и Московской области	10 источников	
		информационно-аналитические материалы Всемирной организации здравоохранения по инфекциям ToRCH-группы	7 источников	

Продолжение таблицы 1

Направление исследования	Период, год	Материалы	Количество	Методы
2. Разработка, валидация и апробация методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы на основе ПЦР	2007–2019	штаммы, клинические изоляты микроорганизмов, геномная ДНК человека и животных, стандартные образцы предприятия, международный стандарт Всемирной организации здравоохранения	55 образцов	молекулярно-биологический (ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ, метод прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей (по Сэнгеру)), вирусологический, статистический (MedCalc® statistical software, Microsoft Excel (Windows 10), IBM SPSS Statistics)
		панели контрольных образцов для внутренней и внешней оценки качества проводимых исследований	2 панели	
		образцы 13 видов биологического материала (цельная венозная, пуповинная кровь; лейкоциты венозной, пуповинной крови; плазма венозной, пуповинной крови; мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки; мазки со слизистой оболочки ротоглотки; слюна; моча; спинномозговая жидкость; амниотическая жидкость; тканевой (биопсийный, аутопсийный, операционный) материал)	12 610 образцов	
		результаты опытно-конструкторской работы (подбор условий проведения реакции, определение аналитических характеристик, оценка повторяемости, воспроизводимости, правильности и др.)	>700 экспериментов	
3. Оценка эффективности применения методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы	2007–2014	образцы биологического материала (цельная венозная и пуповинная кровь, амниотическая жидкость, слюна, мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки) пациентов с краснухой и другими экзантемными заболеваниями, доноров крови, беременных, новорожденных, детей грудного возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и клинически здоровых	>1000 лабораторных анализов	молекулярно-биологический (ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ, метод прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей по (Сэнгеру)),

Продолжение таблицы 1

Направление исследования	Период, год	Материалы	Количество	Методы
на основе ПЦР и алгоритмов их использования				иммунохимический (ИФА, ХЛИА) статистический (MedCalc® statistical software, Microsoft Excel (Windows 10), IBM SPSS Statistics)
4. Разработка методических подходов к определению этиологической роли <i>R.humanbeta</i> / <i>b</i> в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии	2017–2022	образцы биологического материала (цельная венозная кровь ($n=1232$), плазма венозной крови ($n=628$), сыворотка венозной крови ($n=1232$), мазок со слизистой оболочки ротоглотки ($n=155$), моча ($n=145$), спинномозговая жидкость ($n=7$), волосяные фолликулы ($n=404$), ногтевые пластины ($n=653$))	4456 образцов	молекулярно-биологический (ПЦР-РВ, метод прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей (по Сэнгеру), массовое параллельное секвенирование), иммунохимический (ИФА), биоинформатический, статистический (Microsoft Excel (Windows 10), IBM SPSS Statistics)
		результаты опытно-конструкторской работы	>300 экспериментов	

Продолжение таблицы 1

Направление исследования	Период, год	Материалы	Количество	Методы
5. Оптимизация мониторинга этиологической структуры ToRCH-инфекций на основе применения молекулярно-биологических методов и оценка экономической целесообразности внедрения современных диагностических решений	2020–2022	экспертные анкеты наименования лекарственных препаратов по МНН ($n=55$), клинико-лабораторных исследований ($n=88$), инструментальных обследований и других медицинских мероприятий ($n=13$)	5 анкет 882 показателя	эпидемиологический, метод экспертных оценок, экономический анализ, статистический (Microsoft Excel (Windows 10))
		данные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (годовая) за 2020 г.	1 форма 25 753 наблюдений	
		данные о государственных закупках в сфере здравоохранения (2020 г.)	217 тендеров	
		данные Приложения № 7 к Тарифному соглашению на 2020 г. Московского городского фонда обязательного медицинского страхования	114 показателей	
6. Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов	2023	обобщенные результаты исследования, полученные на этапах 1–5		описательный

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности современной эпидемиологической ситуации по токсоплазмозу, краснухе, цитомегаловирусной инфекции в Российской Федерации

Многолетняя динамика заболеваемости токсоплазмозом в Российской Федерации за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения носила волнообразный характер с периодами подъемов и спадов и характеризовалась тенденцией к снижению уровня заболеваемости на 3,36% ($p=0,029$) (рисунок 1). Согласно расчетным данным длина цикла многолетних колебаний составила 11 лет.

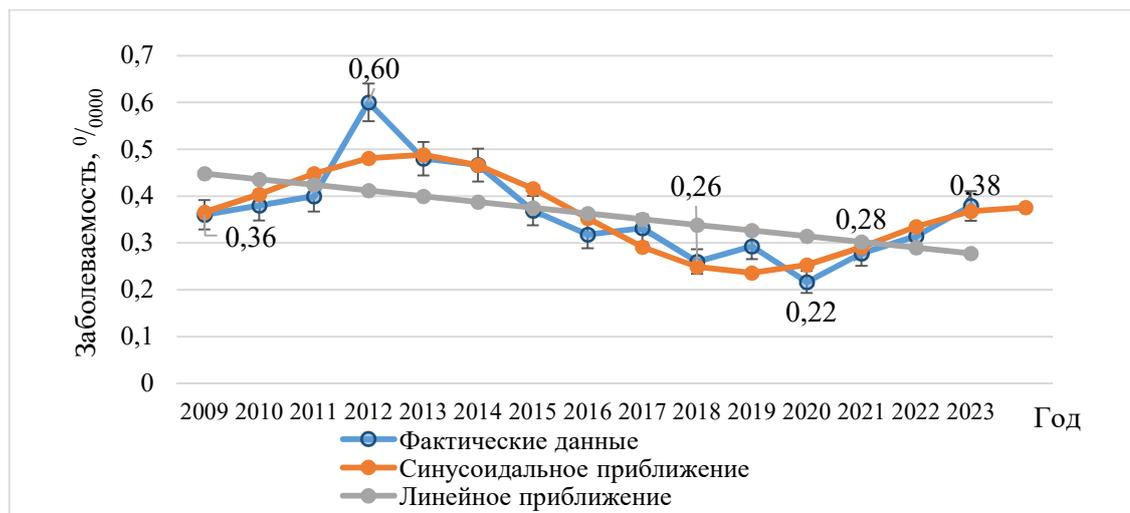


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости токсоплазмозом в Российской Федерации в 2009–2023 гг.

Среднемноголетний показатель заболеваемости токсоплазмозом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. составил $0,36^{0/0000}$. Отмечена существенная неравномерность территориального распределения по федеральным округам и субъектам страны с превышением среднероссийского показателя заболеваемости токсоплазмозом в 3,53 раза в Уральском ($1,27^{0/0000}$) и в 1,64 раза в Центральном ($0,59^{0/0000}$) федеральных округах. Максимальный уровень заболеваемости токсоплазмозом за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения зарегистрирован в городе Москве ($1,54^{0/0000}$) Центрального федерального округа, что выше среднероссийского показателя в 4,28 раза и сопредельных с мегаполисом субъектов (Московская, Владимирская, Рязанская, Тульская, Калужская, Смоленская, Тверская, Ярославская области) в 9,06–51,33 раз ($p<0,0001$).

Установлено преобладание среди заболевших токсоплазмозом взрослого населения (87,82%), преимущественно городских жителей (85,26%). Среднемноголетний показатель заболеваемости взрослых ($0,40^{0/0000}$) был в 1,74 раза выше, чем детей ($0,23^{0/0000}$). В возрастной структуре заболеваемости токсоплазмозом детского населения в стране в 2009–2023 гг. наблюдалось преобладание детей в возрасте 7–14 лет (36,46%). Врожденный токсоплазмоз не подлежит официальной регистрации на сегодняшний момент, поэтому нами прицельно проанализированы данные по возрастной группе детей до года за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения. При этом динамика заболеваемости детей первого года жизни

характеризовалась периодами подъемов и спадов с пиковым значением в 2011 г. ($2,71^0/0000$), в 2019–2021 гг. (период пандемии COVID-19) и 2023 г. (период после пандемии COVID-19) не зарегистрировано ни одного случая. Среднемноголетний уровень заболеваемости токсоплазмозом детей первого года жизни составил $0,86^0/0000$, что превышало среднемноголетние показатели среди детского населения других возрастных групп и взрослых в 4,53–7,17 и 2,15 раза ($p < 0,0001$) соответственно. За 2009–2023 гг. выявлено 248 случаев токсоплазмоза у детей первого года жизни в 17 (20%) из 85 регионов Российской Федерации. В Архангельской области и Республике Ингушетия 67,53% и 65,17% выявленных случаев соответственно приходились на детей данной возрастной группы. Установленная неравномерность территориального распределения в стране обусловлена особенностями выявления, учета и регистрации заболеваемости токсоплазмозом населения в регионах. Данная ситуация во многом может объясняться различными подходами, используемыми при этиологической расшифровке случаев заболевания токсоплазмозом в клинической практике, в частности применением различных методов лабораторной диагностики при верификации диагноза.

В Российской Федерации в результате реализации масштабной программы элиминации краснухи и предупреждения синдрома врожденной краснухи достигнуто многократное снижение уровня заболеваемости краснухой населения в более чем 55 тыс. раз (1996 г. – $116,94^0/0000$ (согласно данным Всемирной организации здравоохранения), 2023 г. – $0,0021^0/0000$) (рисунок 2), с 2016 г. не зарегистрировано ни одного случая синдрома врожденной краснухи.

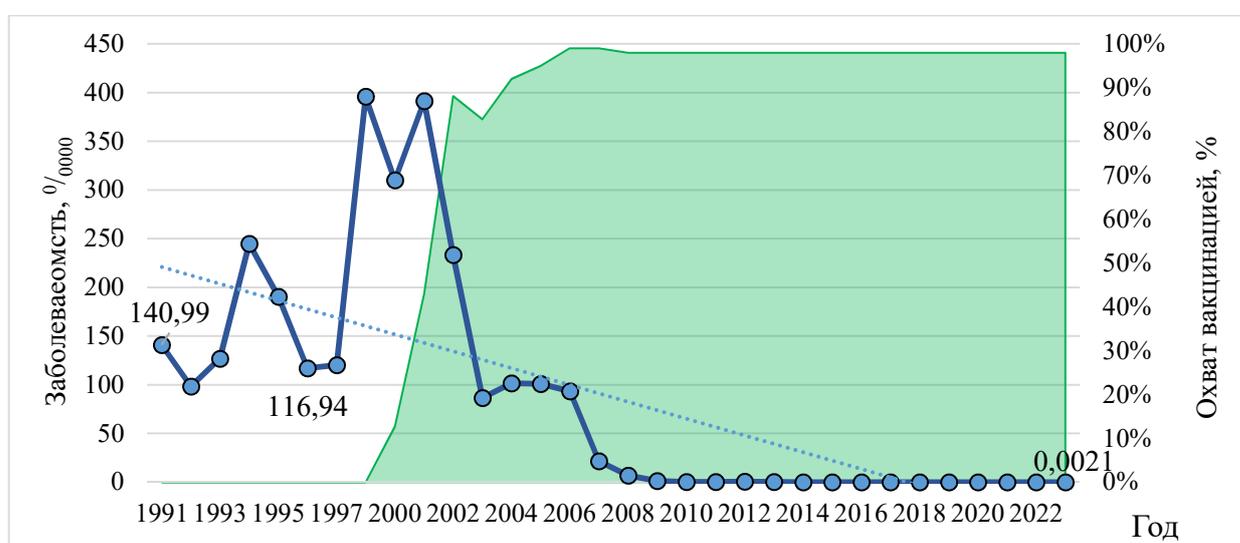


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости краснухой в Российской Федерации в 1991–2023 гг. ($^0/0000$)

В 2007–2023 гг. многолетняя динамика заболеваемости краснухой в стране демонстрировала экспоненциальный характер падения ($R^2=0,907$). Среднемноголетний уровень заболеваемости краснухой и синдромом врожденной краснухи в 2014–2023 гг. по сравнению с 2007–2013 гг. снизился в 341,54 и 22,06 раз соответственно. При анализе территориального распределения заболеваемости краснухой за период с 2014 г. по 2023 г. установлено превышение среднероссийского показателя ($0,013^0/0000$) в 1,77 раза в Северо-

Западном федеральном округе ($0,023^0/0000$), где лидирующие позиции занимали Новгородская область ($0,0997^0/0000$) и город Санкт-Петербург ($0,0432^0/0000$). Отмечалось «повзроление» краснухи: в 2014–2023 гг. среднемноголетний показатель заболеваемости взрослых ($0,0133^0/0000$) был в 1,23 раза выше, чем детей до 17 лет включительно ($0,0108^0/0000$). В этот же временной период среднемноголетний показатель заболеваемости краснухой детей в возрасте 1–2 года ($0,0375^0/0000$) превышал среднемноголетние уровни заболеваемости данной инфекцией среди детского населения других возрастных групп и взрослых в 3,10–8,15 и 2,82 раз ($p<0,001$) соответственно. Сравнительный анализ возрастной структуры заболеваемости краснухой среди детского (0–17 лет включительно) и взрослого (18 лет и старше) населения позволил выявить рост в 4,81 раза удельного веса взрослых среди заболевших в 2014–2023 гг. (82,89%) по сравнению с периодом 2007–2013 гг. (17,25%) с преобладанием городских жителей, что может быть обусловлено наличием проблем, связанных с организацией и проведением мероприятий по иммунопрофилактике этой инфекции среди взрослого населения. В возрастной структуре заболеваемости краснухой детского населения в Российской Федерации в 2007–2013 гг. преобладали дети в возрасте 7–14 лет (55,70%), в 2014–2023 гг. – 1–2 года (40,63%), преимущественно городские жители, что, по-видимому, было также обусловлено недостатками в организации мероприятий по специфической вакцинации. Расчетные данные отношения числа случаев синдрома врожденной краснухи к числу случаев краснухи позволили установить наличие существенных проблем, связанных с недовыявлением случаев синдрома врожденной краснухи, – не менее чем в 24,07 раз за период с 2003 г. по 2023 г., что требует более активного внедрения в существующие диагностические алгоритмы современных методов лабораторной диагностики с высокими показателями специфичности и чувствительности, в частности молекулярно-биологических методов.

Многолетняя динамика заболеваемости ЦМВБ в Российской Федерации за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения носила волнообразный характер с тенденцией к снижению уровня заболеваемости в 2023 г. по сравнению с 2013 г. (пиковый подъем) в 1,7 раза (2013 г. – $2,09^0/0000$, 2023 г. – $1,23^0/0000$). При анализе многолетней динамики заболеваемости врожденной ЦМВИ выявлено наличие прямолинейной тенденции к снижению ее уровня в среднем на 6,91% ($p<0,001$) (рисунок 3). Среднемноголетний показатель заболеваемости ЦМВБ в Российской Федерации за 15-летний (2009–2023 гг.) период изучения составлял $1,42^0/0000$, врожденной ЦМВИ – $0,13^0/0000$. Отмечена существенная неравномерность территориального распределения как ЦМВБ, так и врожденной ЦМВИ по субъектам страны ($p<0,001$). Лидирующая позиция по уровню заболеваемости ЦМВБ среди субъектов Центрального федерального округа за весь период наблюдения принадлежала городу Москве ($4,38^0/0000$) с превышением среднероссийского показателя в 3,09 раза. Одновременно с этим в ряде субъектов Центрального федерального округа (Тамбовская, Ярославская, Московская области) показатели заболеваемости данной инфекцией в тот же период были ниже, чем в городе Москве, в 27,38–73,00 раз ($p<0,0001$). Схожая ситуация прослеживалась и при анализе уровня заболеваемости врожденной ЦМВИ. Самый высокий показатель заболеваемости данной нозологической формой, превышающий среднероссийский уровень в 42,39 раза, зарегистрирован в Республике Ингушетии ($5,51^0/0000$) Северо-Кавказского федерального округа ($p<0,0001$).

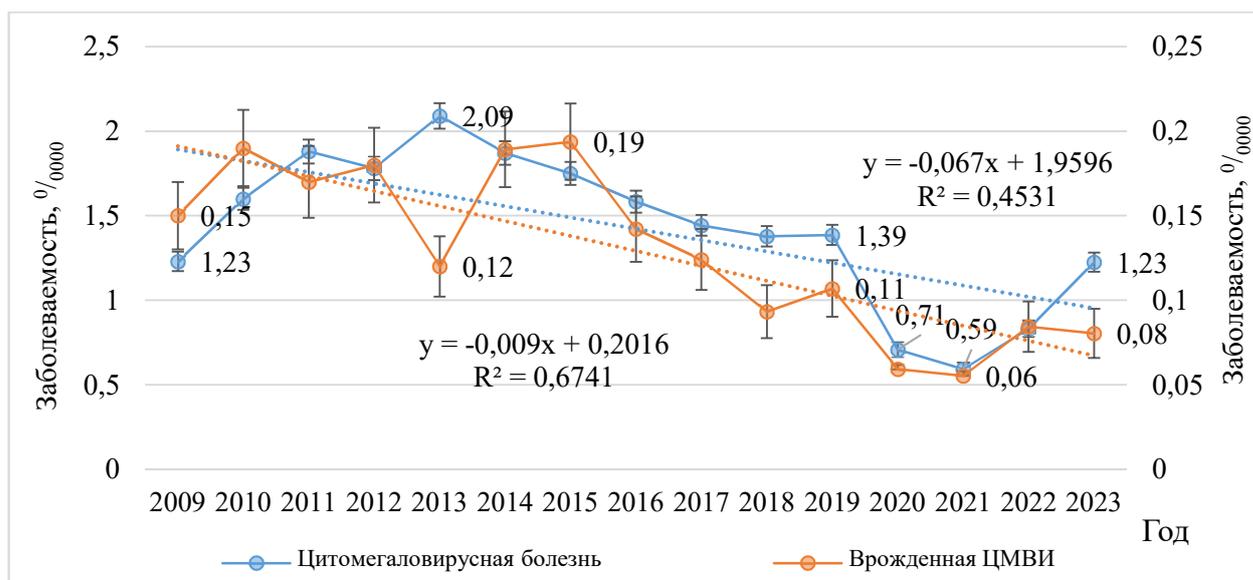


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости ЦМВБ и врожденной ЦМВИ в Российской Федерации в 2007–2023 гг.

Среднемноголетний уровень заболеваемости ЦМВБ в Российской Федерации в 2009–2023 гг. составлял среди взрослых $0,83^{0/0000}$, среди детей в возрасте 0–17 лет включительно – $3,83^{0/0000}$. Наиболее высокий среднемноголетний уровень заболеваемости ЦМВБ отмечен среди детей в возрасте до года ($23,86^{0/0000}$), который превышал в 2,70–28,07 раз аналогичные параметры других возрастных групп детского населения страны. Сравнительный анализ динамики возрастной структуры заболеваемости ЦМВБ показал увеличение в 1,38 раза доли взрослого населения с 46,13% (2009 г.) до 63,59% (2023 г.) ($p < 0,0001$) и преобладание среди заболевших городских жителей. Среднемноголетний уровень заболеваемости врожденной ЦМВИ в 17,39 раз выше среди городских жителей, чем среди жителей сельских поселений.

Установленная существенная неравномерность территориального распределения заболеваемости токсоплазмозом, ЦМВБ и врожденной ЦМВИ в разрезе субъектов Российской Федерации, расчетные показатели, свидетельствующие о недовыявлении случаев синдрома врожденной краснухи (не менее чем в 24,07 раза за период с 2003 г. по 2023 г.), подтверждают наличие недостатков в учете и регистрации данных нозологических форм, использование различных подходов при проведении лабораторного подтверждения и интерпретации полученных результатов. Это обуславливает необходимость широкого внедрения единых научно обоснованных критериев стандартного определения случая заболевания, повышения качества лабораторной верификации путем применения современных методов лабораторной диагностики с высокими показателями специфичности и чувствительности, в том числе молекулярно-биологических методов.

Разработка, валидация и апробация методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCН-группы на основе полимеразной цепной реакции

Проведены научная разработка, валидация, апробация комплекса методик, включающего четыре авторские методики, предназначенные для определения нуклеиновых

кислот основных возбудителей инфекций ToRCH-группы (ДНК *T.gondii*, РНК *R.rubellae*, *C.humanbeta5*) и рассматриваемых кандидатов для включения в число возбудителей инфекций ToRCH-группы в подгруппу «другие» («other») (ДНК двух представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека: *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*) в качественном, качественном и количественном форматах в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ. Материалом для проведения ПЦР-РВ или ОТ-ПЦР-РВ служат пробы нуклеиновых кислот, экстрагированные из различного биологического материала. Разработанные методики обладают высокими аналитическими и диагностическими характеристиками (таблица 2), отвечающими современным требованиям и подтвержденными при апробации, в том числе при оценке внутреннего (методика качественного и количественного определения ДНК *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*) и внешнего (методика качественного определения ДНК *T.gondii*) контроля качества проводимых лабораторных исследований методом ПЦР, сравнительных испытаний относительно вирусологического метода (методика качественного определения РНК *R.rubellae*). Проведено изучение правильности измерений (количественный формат), а также действия потенциально интерферирующих веществ на результаты исследования.

Таблица 1 – Комплекс методик для качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToRCH-группы на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ

Показатель	Методика			
	1	2	3*	4
Диагностическая мишень	ДНК <i>T.gondii</i>	РНК <i>R.rubellae</i>	ДНК <i>C.humanbeta5</i>	ДНК <i>R.humanbeta6a</i> и <i>R.humanbeta6b</i>
Область амплификации	529REP	неструктурный белок вируса краснухи p150	4 экзон гена М1Е	каталитическая субъединица ДНК-полимеразы
Биологический материал	7 видов	6 видов	14 видов	12 видов
Аналитическая чувствительность	4 тахизоита/мл	400 копий/мл	400 копий/мл 5 копий/10 ⁵ клеток	400 копий/мл
Диапазон измерения	–	–	500–10 ⁷ копий/мл	500–10 ⁷ копий/мл
Аналитическая специфичность	100%	100%	100%	100%
Диагностическая чувствительность	100%, 95% ДИ [98,54–100%]	100%, 95% ДИ [98,03–100%]	не определялись в рамках исследования	100%, 95% ДИ [98,54–100%]
Диагностическая специфичность	100%, 95% ДИ [98,78–100%]	100%, 95% ДИ [98,54–100%]		100%, 95% ДИ [98,78–100%]
Формат	качественный		качественный и количественный	
Адаптация под приборы	роторного и планшетного типов			
Примечание – * набор реагентов «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL» по ТУ 9398-085-01897593-2012 производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09504 от 04 марта 2019 года) валидирован относительно международного стандарта Всемирной организации здравоохранения				

Предусмотрена возможность параллельного применения всех четырех 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. Подобный подход достоверно увеличивает информативность диагностического исследования при сокращении времени на получение результатов анализа. Созданные три методики качественного определения ДНК *T.gondii*, РНК *R.rubellae*, качественного и количественного определения ДНК *R.humanbetaa* и *R.humanbetab* явились базисом для разработки наборов реагентов на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ для лабораторной диагностики токсоплазмоза, краснухи, инфекции, вызванной ВГЧ-ба/б, у пациентов различного возраста, в том числе при установлении окончательного диагноза и в рамках проведения дифференциальной диагностики. Наборы реагентов с коммерческими названиями «АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL», «АмплиСенс® *Rubella virus*-FL», «АмплиСенс® ННУ6-скрин-титр-FL» внедрены в производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, успешно прошли технические, клинические испытания, зарегистрированы в установленном порядке и в настоящий момент широко применяются в Российской Федерации и за рубежом. Проведенная валидация набора реагентов «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL», предназначенного для выявления и количественного определения ДНК *S.humanbeta5* в биологическом материале методом ПЦР-РВ, относительно международного стандарта Всемирной организации здравоохранения обеспечила возможность сопоставления результатов количественного определения ДНК искомого возбудителя, полученных различными клинико-диагностическими и научными лабораториями, для оценки динамики развития инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии.

Оценка эффективности применения методик качественного и количественного определения нуклеиновых кислот возбудителей инфекций ToРСН-группы на основе полимеразной цепной реакции и алгоритмов их использования

Установлено диагностическое преимущество разработанной методики качественного определения РНК *R.rubellae* на основе ОТ-ПЦР-РВ при тестировании образцов слюны и мазка со слизистой оболочки носо- и ротоглотки (диагностическая эффективность – 99,08%, индекс Юдена – 0,97, сводный прогнозный индекс – 0,99) по отношению к традиционно используемому ИФА-тесту, направленному на выявление специфических АТ-IgM и низкоавидных АТ-IgG (диагностическая эффективность – 84,79%, индекс Юдена – 0,52, сводный прогнозный индекс – 0,77) при обследовании больных краснухой в период разгара заболевания до 5-го дня с момента появления сыпи. Наибольшая информативность при исследовании образцов слюны (диагностическая специфичность – 100%, 95% ДИ [94,58–100%], диагностическая чувствительность – 92,54%, 95% ДИ [83,69–96,77%]) по сравнению с образцами плазмы венозной крови, мазка со слизистой оболочки носо- и ротоглотки, отсутствие инвазивных медицинских манипуляций и простота взятия позволяют рекомендовать данный вид биологического материала как оптимальный для выявления РНК *R.rubellae* методом ОТ-ПЦР-РВ с целью лабораторного подтверждения диагноза В06 Краснуха [немецкая корь] в ранние сроки заболевания. Высокий уровень достоверности и прогностическая ценность получаемых результатов при применении разработанной методики качественного определения РНК *R.rubellae* на основе ОТ-ПЦР-РВ позволяют рекомендовать

внедрение данного подхода при лабораторном обследовании пациентов, в том числе беременных из очагов краснушной инфекции, в ранние сроки заболевания (до 5-го дня с момента появления сыпи) для верификации диагноза В06 Краснуха [немецкая корь], своевременно и качественно проводить дифференциальную диагностику экзантемных заболеваний, обосновать тактику противозидемического режима.

Возможности интеграции диагностических технологий на основе разработанных методик в алгоритмы лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы дополнительно рассмотрены при диагностике краснухи у беременных и внутриутробной инфекции у новорожденных, токсоплазмоза у беременных и проведения верификации врожденной ЦМВИ у детей грудного возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы. Установлено диагностическое преимущество комплекса разработок с использованием современных диагностических подходов, включающих молекулярно-биологические методы исследования, при проведении пренатальной диагностики и в рамках верификации врожденной инфекции.

Показано, что 17,9% (29/162; 95% ДИ [12,76–24,53%]) беременных на момент проведения изыскания не имели защитных АТ (АТ-IgG) и были восприимчивы к краснушной инфекции. У 2 (66,67%) из 3 беременных лабораторно подтвержден диагноз В06 Краснуха [немецкая корь] на основании обнаружения вирусоспецифических АТ-IgM и увеличения концентрации вирусоспецифических АТ-IgG в ~4 раза при исследовании парных сывороток крови. Верификация диагноза В06 Краснуха [немецкая корь] у беременных потребовала проведения дальнейших динамических клинических и лабораторных исследований, целью которых явилось установление факта инфицирования плода и развития внутриутробной инфекции. Отрицательный результат выявления РНК патогена в амниотической жидкости и пуповинной крови у беременных с краснухой, полученный при использовании разработанной нами методики качественного определения РНК *R.rubellae* на основе ОТ-ПЦР-РВ, являлся в 100% случаев достоверным маркером отсутствия факта инфицирования плода и развития внутриутробной инфекции. Представленные клинические примеры дополнительно иллюстрируют диагностическое преимущество использования методики качественного определения РНК *R.rubellae* на основе ОТ-ПЦР-РВ для пренатальной диагностики внутриутробной инфекции и верификации врожденной краснушной инфекции/синдрома врожденной краснухи у новорожденных.

На момент проведения изыскания 68,75% (165/240; 95% ДИ [62,63–74,28%]) беременных не имели защитных АТ (АТ-IgG) и были восприимчивы к токсоплазмозу. У 5 (2,08%; 95% ДИ [0,89–4,78%]) из 240 беременных обнаружили АТ-IgM к антигенам *T.gondii*. Сомнительные результаты получены у 1 (0,42%; 95% ДИ [0,07–0,23%]) женщины. В одном из описанных случаев по результатам проведенных комплексных исследований доказан факт трансплацентарной передачи *T.gondii* от матери плоду и развитие внутриутробной инфекции по типу «токсоплазменного сепсиса» с последующей антенатальной гибелью. В 4 других случаях – анализ полученных данных иммунохимического (ИФА) и молекулярно-биологического (ПЦР-РВ) исследований позволяет предположить возможное первичное инвазирование обследованных незадолго до или во время I триместра беременности, когда риск инфицирования плода с последующим развитием пренатального токсоплазмоза при первичной инвазии у матери составляет 4–17%. Использование разработанной нами методики

качественного определения ДНК *T.gondii* на основе ПЦР-РВ в составе предложенного комплекса методик позволило в 100% случаев опровергнуть или подтвердить факт трансплацентарной передачи патогена и развития внутриутробной инфекции. Представленные клинические примеры дополнительно иллюстрируют диагностическое преимущество использования методики качественного определения ДНК *T.gondii* на основе ПЦР-РВ для пренатальной диагностики внутриутробной инфекции.

Установлено, что у 27,08% (39/144; 95% ДИ [20,49–34,87%]) детей в возрасте до года с перинатальным поражением центральной нервной системы на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования верифицирована врожденная ЦМВИ (среднетяжелая и тяжелая формы). При этом у 15,97% (23/144; 95% ДИ [10,89–22,83%]) обследованных детей тяжесть неврологической симптоматики и отсутствие положительной динамики реабилитационной терапии были обусловлены активностью ЦМВИ. Анализ клинических симптомов и синдромов показал, что у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы ЦМВ-этиологии достоверно чаще выявляли гиперкинетический синдром ($p=0,012$), снижение слуха ($p=0,019$), длительную и выраженную желтуху ($p=0,007$), изменения в гемограмме (анемия, тромбоцитоз) ($p=0,008$). При подозрении на ЦМВИ у детей первого года жизни необходимо проводить комплексное клиничко-лабораторное обследование с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ) как основных и иммунохимических методов (ИФА) как дополнительных. Подтверждением активной репликации ЦМВ является обнаружение ДНК вируса в образцах цельной венозной крови, мазка со слизистой оболочки ротоглотки и/или мочи. Выявление только вирусоспецифических АТ-IgG не является достоверным маркером врожденной ЦМВИ, так как их присутствие может быть следствием трансплацентарного переноса от матери. Представленное исследование демонстрирует необходимость проведения комплексного клиничко-лабораторного обследования новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы с целью своевременного выявления врожденной ЦМВИ для снижения тяжести поражения центральной нервной системы и инвалидизации детей.

Таким образом, нами представлены возможности интеграции диагностических технологий на основе разработанных методик в алгоритмы лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы. Внедрение комплекса методик на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ в алгоритмы диагностики инфекций ToRCH-группы обеспечивает высокий уровень достоверности получаемых результатов лабораторного исследования и их прогностическую ценность.

Разработка методических подходов к определению этиологической роли *Roseolovirus humanbeta6a/b* в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии

Отправной точкой данной разработки послужили представленные нами первые случаи выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* у детей грудного возраста в Российской Федерации. Установлено, что высокая концентрация вирусной ДНК в образцах цельной венозной крови и других видах биологического материала обследуемых, определяемая с помощью ПЦР, ПЦР-РВ, не всегда свидетельствует о развитии острого инфекционного

процесса и характеризует его активность. В ходе расшифровки случаев внутрисемейной передачи для выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6а/б-статуса показаны возможности использования молекулярно-биологических методов: ПЦР-РВ в количественном формате с расчетом соотношения количества специфической ДНК вируса к клеткам человека (1g копий ДНК ВГЧ-6а/б/ 10^5 клеток человека) при тестировании образцов различного биологического материала, ПЦР со специфическими праймерами, комплементарными участку вирусной ДНК и хромосом человека, с последующим проведением реакции секвенирования (по Сэнгеру), полногеномное секвенирование. Расшифровка данных случаев потребовала проведения длительного динамического наблюдения (контроль ДНК-емии) и обследования ближайших родственников пациентов с подозрением на наследуемый хиВГЧ-6а/б-статус (подтверждение наследственной передачи). Достоверно свидетельствовали об эндогенной хромосомно-интегрированной форме вируса концентрация ДНК ВГЧ-6а/б $5,09 \pm 0,12$ 1g копий/ 10^5 клеток венозной крови, сохраняющаяся с течением времени; обнаружение ДНК ВГЧ-6а/б в образцах волосяных фолликулов и/или ногтевых пластин ($5,05 \pm 0,14$ 1g копий/ 10^5 клеток и $5,62 \pm 0,22$ 1g копий/ 10^5 клеток соответственно); определенный сайт интеграции при обследовании членов одной семьи (17p хромосома). Внутрисемейная наследственная передача хиВГЧ-6а, хиВГЧ-6б дополнительно подтверждена данными полногеномного секвенирования. Проведенное иммунохимическое исследование (ИФА) не позволило получить достоверной информации о наличии или отсутствии хиВГЧ-6а/б-статуса. Дальнейшее изучение феномена наследуемой хромосомной интеграции *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в Российской Федерации потребовало последовательного проведения разработки способа экстракции из образцов ногтевых пластин, разработки доступного, достоверного способа выявления и лабораторного подтверждения хиВГЧ-6а/б, оценки распространенности хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству, в Российской Федерации.

Разработанный нами способ экстракции нуклеиновых кислот из образцов ногтевых пластин позволяет быстро и с высокими аналитическими показателями по сравнению с предложенными ранее методиками (не менее чем в 2,08 и 1,92 раза больше для ДНК (до 89,1 нг/мл) и РНК (до 454,0 нг/мл) соответственно, по сравнению с прототипом) осуществлять одновременно выделение и очистку без значительного увеличения продолжительности процедуры и удорожания процесса (рисунок 4).

В разработанном способе экстракции, основанном на принципе преципитации, для того чтобы свести к минимуму потери тотальной ДНК/РНК и достигнуть максимально возможного удаления ингибиторов ферментативных процессов ПЦР и ОТ-ПЦР, оптимально подобраны объемы используемых реагентов, а также продолжительность этапов инкубирования и центрифугирования. Полученный препарат нуклеиновых кислот можно использовать для проведения молекулярно-биологических исследований, в том числе для ПЦР-диагностики в рамках верификации наследуемого хиВГЧ-6а/б-статуса у детей и взрослых. Нами дополнительно впервые сформулированы и внедрены в практическую деятельность правила взятия, транспортировки и хранения образцов ногтевых пластин для последующего анализа с использованием молекулярно-биологических методов (методические рекомендации «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» (2021), <https://prepcr.cric.ru>), позволяющие свести к минимуму ошибки на преаналитическом этапе.



Рисунок 4 – Сравнение количественных характеристик нуклеиновых кислот, выделенных из образцов ногтевых пластин при использовании различных способов экстракции

Необходимость выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6a/b* в кратчайшие сроки, в том числе при дифференциальной диагностике острой ВГЧ-6a/b-инфекции и носительства хиВГЧ-6a/b, передаваемого по наследству, а также диагностики заболеваний, связанных с активной ВГЧ-6a/b-инфекцией у пациентов с наследуемым хиВГЧ-6a-статусом или хиВГЧ-6b-статусом, потребовало внесения ясности в клиническую интерпретацию результатов ПЦР-РВ и четкого представления о диагностическом значении концентрации ДНК ВГЧ-6a/b в биологическом материале. Нами разработан и внедрен в практическую деятельность ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора инновационный лабораторный способ выявления и подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b, позволяющий с 99% вероятностью проводить верификацию наследуемого хиВГЧ-6a-статуса и наследуемого хиВГЧ-6b-статуса как у детей, так и у взрослых, без проведения длительного динамического наблюдения пациентов и обследования ближайших родственников. Алгоритм выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6a/b* представлен на рисунке 5. Введение диагностически значимых пороговых значений концентрации ДНК ВГЧ-6a/b, определяемых методом ПЦР-РВ, в уникальном сочетании биологических образцов – цельной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов пациента – является значительным отличием разработанного способа от решений, представленных другими зарубежными и отечественными исследователями. Выявление ДНК ВГЧ-6a/b методом ПЦР-РВ в образцах ногтевых пластин и волосяных фолликулов только в качественном формате, а также исследование исключительно только этих видов биологического материала без параллельного тестирования образцов цельной крови пациента указанным методом может приводить к затруднениям в интерпретации получаемых данных лабораторного обследования и даже диагностическим ошибкам. Исключение наследуемого хиВГЧ-6a/b-статуса (отсутствие наследуемого хиВГЧ-6a/b) обследуемого является основанием для дальнейшего диагностического поиска, направленного на уточнение стадии развития инфекционного процесса, а также решения вопроса о необходимости проведения противовирусной терапии.

Дети и взрослые

- высокая концентрация ДНК ВГЧ-6а/в в цельной крови или других биологических материалах (особенно при отсутствии ярко выраженных клинических симптомов инфекции и/или эффекта проводимой этиопатогенетической терапии)

- подтвержденный наследуемый хиВГЧ-6а/в-статус у одного или обоих биологических родителей, родных братьев или сестер



определение ДНК ВГЧ-6а/в методом ПЦР-РВ в количественном формате с установлением клинически значимых пороговых концентраций, lg копий/10⁵ клеток



Рисунок 5 – Алгоритм выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного *R.humanbeta6a/b*

Важным аспектом изучения роли *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* в развитии внутриутробной инфекции, врожденной патологии является не только разработка методологии, лабораторной основы диагностики наследуемого хиВГЧ-6a/b-статуса, но и изучение распространенности хиВГЧ-6a и хиВГЧ-6b, передаваемых по наследству, в Российской Федерации. При проведении пилотного исследования по изучению распространенности частоту выявления хиВГЧ-6a, передаваемого по наследству, установить не удалось (при частоте выявления хиВГЧ-6b среди условно здоровых лиц в Московском регионе, равной 0,38% (1/262; 95% ДИ [0,07–2,13%]), что в большей мере было обусловлено недостаточностью количественной репрезентативности выборки. Этот факт потребовал увеличения объема выборки и расширения географии исследования (24 города Центрального федерального округа: Москва, 21 город Московской области, Рязань, Тула). Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b* среди доноров крови центрального региона европейской части Российской Федерации, согласно результатам проведенного исследования, составила 0,32% (95% ДИ [0,18–0,54%]), в том числе хиВГЧ-6a – 0,10% (4/4149; 95% ДИ [0,04–0,25%]) и хиВГЧ-6b – 0,22% (9/4149; 95% ДИ [0,11–0,41%]). Лица с хиВГЧ-6b-статусом выявлялись в 2,25 раза чаще, чем с хиВГЧ-6a-статусом (69,23% и 30,77% соответственно). Проведенный филогеномный анализ 17 клинических изолятов наследуемых хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* ($n=7$) и *R.humanbeta6b* ($n=10$) (эндогенных), выделенных в Российской Федерации, показал их генетическое разнообразие. Для консолидации и анализа сведений по распространенности наследуемых хиВГЧ-6a и хиВГЧ-6b в Российской Федерации и мире, географической стратификации и изучения генетического разнообразия вирусов создана онлайн-платформа «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*», находящаяся в открытом доступе (рисунок 6).

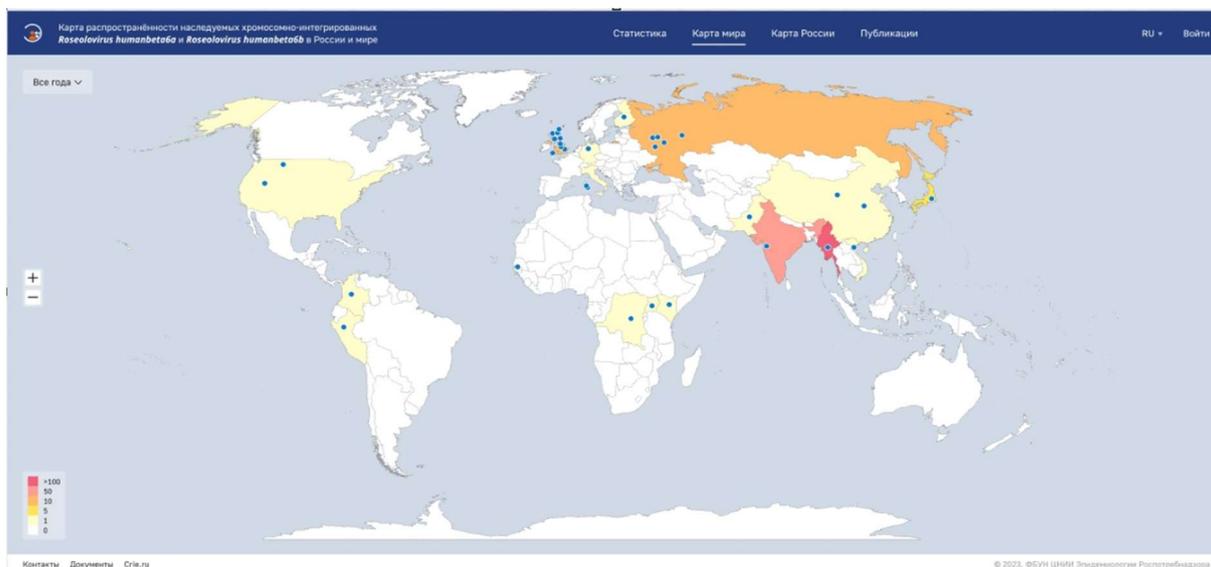


Рисунок 6 – Интерфейс онлайн-платформы «Карта распространенности наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*»

Оптимизация мониторинга этиологической структуры ToRCH-инфекций на основе применения молекулярно-биологических методов и оценка экономической целесообразности внедрения современных диагностических решений

В целях сокращения затрат системы здравоохранения и оптимизации эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы проведен анализ экономической значимости выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b у новорожденных на примере города Москвы Центрального федерального округа. Согласно расчетным данным из 5297 случаев внутриутробных инфекций, зарегистрированных в родильных домах, акушерских стационарах (отделениях) в мегаполисе в 2020 г., предположительно на пациентов с наследуемым хиВГЧ-6a/b-статусом при частоте встречаемости, равной 1% от общего количества обследованных, приходились 53 случая. Установлено, что прямые медицинские затраты, обусловленные случаем внутриутробной инфекции вирусной этиологии новорожденного в городе Москве, по расчетным данным за указанный период времени, составляют в зависимости от степени тяжести заболевания от 32 123,13 до 198 567,04 руб./пациента (среднее – 119 598,04 руб./пациента). По предварительным расчетам, затраты на выявление и лабораторное подтверждение хиВГЧ-6a/b, передаваемого по наследству, составят на одного пациента: при определении ДНК одного микроорганизма методом ПЦР-РВ в двух видах биологического материала (образцы цельной крови, ногтевых пластин или волосяных фолликулов) 1114,46 руб., трех видах биологического материала (образцы цельной крови, ногтевых пластин, волосяных фолликулов) – 1671,69 руб.

Расчетная величина возможного предотвращенного экономического ущерба при практическом внедрении способа выявления и лабораторного подтверждения хиВГЧ-6a/b, передаваемого по наследству, у новорожденных с внутриутробной инфекцией при стационарном лечении в городе Москве установлена в размере 5 997 435,84 – 6 026 969,03 руб. по состоянию на 2020 г. Данный показатель включает затраты на лекарственное обеспечение, клинично-лабораторное, инструментальное обследования и другие медицинские мероприятия. В то же время затраты на выявление и лабораторное подтверждение наследуемого хиВГЧ-6a/b-статуса пациентов в рассматриваемом регионе могли составить от 59 066,38 до 88 599,57 руб. в этот же период времени. А именно, при определении ДНК ВГЧ-6a/b методом ПЦР-РВ в двух видах биологического материала – 59 066,38 руб., трех видах биологического материала – 88 599,57 руб.

Таким образом, 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. Проведенные расчеты величины возможного предотвращенного экономического ущерба при практическом внедрении способа выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b у новорожденных с внутриутробной инфекцией в условиях стационарного лечения в городе Москве Центрального федерального округа согласно данным за 2020 г. свидетельствуют о том, что реализация данного подхода позволяет сократить затраты здравоохранения мегаполиса (предотвращенный экономический ущерб) на сумму порядка 6 млн руб. На основании полученных нами данных целесообразно рекомендовать использование предложенного инновационного способа для расширенного лабораторного

обследования новорожденных с выявленными маркерами активной ВГЧ-6а/б-инфекции. Определение концентрации ДНК ВГЧ-6а/б в различных средах пациента (цельная кровь, ногтевые пластины и/или волосяные фолликулы) является на сегодняшний момент единственным доступным для практического здравоохранения способом, позволяющим определить активность инфекции, вызванной ВГЧ-6а/б, и подобрать адекватную терапию без полипрагмазии в случае определения наследуемого хиВГЧ-6а/б-статуса. Внедрение способа выявления и лабораторного подтверждения хиВГЧ-6а/б, 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.

Научно обоснованные подходы по совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов

Правильно выстроенная система эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы может отражать эпидемическую ситуацию и тем самым дает возможность контролировать эпидемический процесс. Стратегия борьбы с инфекциями ToRCH-группы должна включать целенаправленный подход, ориентируясь на следующие ключевые направления работы: придание важности санитарному просвещению, усиление эпидемиологического надзора (мониторинга). Для того, чтобы повысить качество и эффективность эпидемиологического надзора и проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, необходимы обновление системы надзора в направлении унификации современных протоколов диагностики, лечения и учета случаев заболевания, замена устаревших методов диагностики на высокоэффективные методы, а также актуализация нормативных документов, регулирующих организационные аспекты системы учета и регистрации инфекций ToRCH-группы (рисунок 7).

Внедрение представленных в диссертационном исследовании решений, а именно комплекса разработок с использованием современных диагностических и научно-поисковых методов, способствует, с одной стороны, масштабированию исследований, проводимых в рамках изучения инфекций ToRCH-группы, феномена наследуемой хромосомной интеграции *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, в том числе определения этиологической роли вирусов в развитии внутриутробной инфекции и врожденной патологии, а также дальнейшего изучения особенностей популяции эндогенных хиВГЧ-6а и хиВГЧ-6б, передаваемых по наследству, а с другой демонстрирует высокое практическое значение для качественного повышения эффективности лабораторной диагностики и снижения продолжительности диагностического поиска при проведении этиологической верификации, а также в получении и предоставлении достоверных данных в рамках информационной и диагностической подсистем эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы в Российской Федерации.

Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы (краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция)

Информационная подсистема

Сбор и анализ информации:

- о распространенности инфекций среди групп риска путем расширения обязательного диагностического скрининга;
- скрининговое обследование женщин с гистологически верифицированным хроническим эндометритом и невынашиванием беременности в анамнезе вне беременности;
- данные о демографической ситуации, фертильности, численности и возрастном составе групп риска, распространенности среди них инфекций, влияющих на репродуктивное здоровье, а также факторах риска;
- данные о новорожденных от матерей с положительными результатами на инфекции ToRCH-группы

Эпидемиологический мониторинг:

- слежение за заболеваемостью (носителем) среди людей и анализ заболеваемости (многолетняя, внутригодичная);
- выявление **групп риска**;
- выявление **территорий риска**;
- выявление **времени риска**;
- слежение за иммунологической структурой населения;
- раннее выявление больных (носителей);
- слежение за качеством факторов передачи возбудителей;
- мониторинг резистентности штаммов возбудителей

В результате диссертационного исследования **предлагается введение**

Молекулярно-биологического мониторинга на основе:

- исследования биологического материала на наличие маркеров ЦМВИ, краснухи, токсоплазмоза с использованием методики **качественного и количественного определения ДНК на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ**;
- расширенного лабораторного обследования новорожденных с выявленными маркерами активной ВГЧ-6a/b-инфекции с применением **инновационного способа выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хиВГЧ-6a/b**;
- молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями ToRCH-группы

Диагностическая подсистема

- Анализ и оценка эпидемиологических данных;
- Установление эпидемиологического диагноза (определение типа эпидемического процесса, его источника, путей и факторов передачи, а также групп населения, подверженных риску) с использованием ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа;
- Прогнозирование заболеваемости с использованием различных цифровых технологий

Управленческая подсистема

- Разработка управленческих решений, рекомендаций по планированию, организации и корректировке осуществляемых мероприятий;
 - Издание нормативных документов, основанных на данных проведенной эпидемиологической диагностики;
- Выработка научно обоснованного комплекса управляющих стратегических решений и последующей оценки эффективности всей системы эпидемиологического надзора**

Рисунок 7 – Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы

ВЫВОДЫ

1. Многолетняя динамика заболеваемости токсоплазмозом населения Российской Федерации за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения носила волнообразный характер с тенденцией к снижению уровня заболеваемости на 3,36% ($p=0,029$) и существенной неравномерностью территориального распределения по федеральным округам и субъектам страны. Установлено преобладание среди заболевших взрослого населения (87,82%), преимущественно городских жителей (85,26%). Тенденция заболеваемости токсоплазмозом детского населения носила сглаженный характер со снижением уровня заболеваемости среди детей в возрасте 0–17 лет в 1,85 раза (2009 г. – 0,37⁰/0000, 2023 г. – 0,20⁰/0000). В возрастной структуре заболеваемости токсоплазмозом детского населения преобладали дети в возрасте 7–14 лет (36,46%). Среднемноголетний уровень заболеваемости токсоплазмозом детей в возрасте до года (0,86⁰/0000) превышал аналогичные параметры среди детей других возрастных групп в 4,53–7,17 раз ($p<0,0001$).

2. В результате реализации масштабной программы элиминации краснухи и предупреждения синдрома врожденной краснухи, включающей мероприятия по проведению специфической вакцинопрофилактики, в Российской Федерации достигнуто многократное снижение уровня заболеваемости в более чем 55 тыс. раз (1996 г. – 116,94⁰/0000, 2023 г. – 0,0021⁰/0000). С 2016 г. в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного случая синдрома врожденной краснухи. Многолетняя динамика заболеваемости краснухой в стране за 17-летний (2007–2023 гг.) период наблюдения демонстрировала экспоненциальный характер падения ($R^2=0,907$). Сравнительный анализ динамики возрастной структуры заболеваемости краснухой показал увеличение в 4,81 раза доли взрослого населения с 17,25% (2007–2013 гг.) до 82,89% (2014–2023 гг.) ($p<0,001$) с преобладанием городских жителей.

3. Многолетняя динамика заболеваемости цитомегаловирусной болезнью в Российской Федерации за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения носила волнообразный характер с тенденцией к снижению уровня заболеваемости в 2023 г. по сравнению с 2013 г. (пикового подъема) в 1,7 раза (2013 г. – 2,09⁰/0000, 2023 г. – 1,23⁰/0000). При анализе многолетней динамики заболеваемости врожденной цитомегаловирусной инфекцией выявлено наличие прямолинейной тенденции к снижению ее уровня в среднем на 6,91% ($p<0,001$). Установлена существенная неравномерность территориального распределения заболеваемости цитомегаловирусной болезнью и врожденной цитомегаловирусной инфекцией за анализируемый период по субъектам страны ($p<0,001$). Сравнительный анализ динамики возрастной структуры заболеваемости цитомегаловирусной болезнью показал увеличение в 1,38 раза доли взрослого населения с 46,13% (2009 г.) до 63,59% (2023 г.) ($p<0,0001$). В динамике многолетней заболеваемости цитомегаловирусной болезнью отмечалась тенденция к снижению уровня заболеваемости этой инфекцией среди детского населения в 1,22–1,93 раза к 2023 г. ($p<0,0001$). Среднемноголетний уровень заболеваемости цитомегаловирусной болезнью среди детей в возрасте до года (23,86⁰/0000) превысил аналогичные параметры других возрастных групп детского населения в 2,70–28,07 раз ($p<0,0001$).

4. Разработаны, валидированы и апробированы методики, предназначенные для качественного и количественного определения ДНК *Toxoplasma gondii*; РНК *Rubivirus*

rubellae; ДНК *Cytomegalovirus humanbeta5*, ДНК *Roseolovirus humanbetaa* и *Roseolovirus humanbetab* в различном биологическом материале методом ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ с высокими аналитическими и диагностическими характеристиками, возможностью параллельного их применения с использованием одной приборной базы и единой программы амплификации. Разработанные методики явились базисом для создания наборов реагентов на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ для лабораторной диагностики краснухи, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции и инфекции, вызванной ВГЧ-6а и ВГЧ-6б, у пациентов различного возраста, в том числе при проведении дифференциальной диагностики, постановке окончательного диагноза.

5. Оценка эффективности традиционных лабораторных иммунохимических (ИФА, ХЛИА) и молекулярно-биологических методов при диагностике инфекций ToRCH-группы показала диагностическое преимущество разработанных методик на основе ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ, в том числе при верификации диагноза краснуха на ранних этапах развития инфекционного процесса, установлении факта инфицирования плода, верификации диагноза у новорожденных, обследовании детей грудного возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы.

6. Разработан и апробирован способ экстракции нуклеиновых кислот из образцов ногтевых пластин, позволяющий повысить качество и количество получаемого препарата тотальной ДНК/РНК не менее чем в 1,92 раза ($p < 0,05$) по сравнению с используемыми методиками в лабораторной практике, реализуемый с применением стандартных технических устройств, оборудования без значительного увеличения продолжительности процедуры и удорожания процесса. Отсутствие ингибирования ферментативных реакций прохождения ПЦР и ОТ-ПЦР позволяет использовать как ДНК, так и РНК для последующих молекулярно-биологических исследований.

7. Разработан и апробирован способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6а/б, основанный на количественном определении специфической ДНК вируса методом ПЦР-РВ, сокращающий затраченное время на верификацию до 2–4 часов. Определение специфической ДНК вируса в образце цельной крови в концентрации 4,77–5,37 lg копий/10⁵ клеток, а также $\geq 4,70$ lg копий/10⁵ клеток в образце волосяных фолликулов и/или $\geq 4,91$ lg копий/10⁵ клеток в образце ногтевых пластин позволяет с 99% вероятностью провести верификацию наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и наследуемого хиВГЧ-6б-статуса у детей и взрослых.

8. Распространенность наследуемых хромосомно-интегрированных *Roseolovirus humanbetaa* и *Roseolovirus humanbetab* среди доноров крови центрального региона европейской части Российской Федерации составила 0,32% (95% ДИ [0,18–0,54%]): хиВГЧ-6а – 0,10% (4/4149; 95% ДИ [0,04–0,25%]) и хиВГЧ-6б – 0,22% (9/4149; 95% ДИ [0,11–0,41%]).

9. Внедрение в практику здравоохранения инновационного способа выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрированного *Roseolovirus humanbetaa/b*, основанного на количественном определении специфической ДНК в образцах цельной венозной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов пациента методом ПЦР-РВ, позволит достичь положительного экономического эффекта, сократить затраты здравоохранения города Москвы и оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы в регионе.

10. Научно обоснованы направления совершенствования системы эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы на основе использования современных диагностических решений с учетом расширения ее информационной подсистемы (эпидемиологический, клинико-диагностический и молекулярно-генетический мониторинг), что позволяет оперативно и в полном объеме оценивать эпидемиологическую ситуацию и принимать адекватные ей управленческие решения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы, повышения результативности мероприятий в части сбора, учета и эпидемиологического анализа данных по заболеваемости этими инфекциями рекомендуется использовать комплекс разработок с использованием современных диагностических подходов, включающих молекулярно-биологические методы исследования.

2. В рамках изучения феномена наследуемой хромосомной интеграции *R.humanbetaa* и *R.humanbetabb*, 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.

3. На основании полученных нами данных целесообразно рекомендовать использование предложенного инновационного способа для расширенного лабораторного обследования новорожденных с внутриутробной инфекцией с выявленными маркерами активной ВГЧ-6а/б-инфекции для своевременной верификации наследуемого хиВГЧ-6а-статуса и наследуемого хиВГЧ-6б-статуса без выполнения дополнительных динамических наблюдений и обследования ближайших родственников.

4. 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 humanbetabb*», находящейся в открытом доступе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение эпидемиологической значимости, уточнение истинной роли в развитии перинатальной патологии следующих инфекций, входящих или являющихся кандидатами для включения в ToRCH-группу: инфекции, вызванные ВПГ-1 (*Simplexvirus humanalpha1*) и ВПГ-2 (*S. humanalpha2*); ветряная оспа (возбудитель – вирус *Varicellovirus humanalpha3*); листериоз (возбудитель – грамположительная бактерия *Listeria monocitogenes*); парвовирусная инфекция (возбудитель – вирус *Erythroparvovirus primatel*); инфекция, вызванная *Lymphocryptovirus humangamma4*.

2. Изучение генетических характеристик штаммов *T.gondii*, *R.rubellae*, *C.humanbeta5*, *R.humanbeta6a*, *R.humanbeta6b*, циркулирующих в Российской Федерации, и их взаимосвязи с формой развития и тяжестью течения инвазионного/инфекционного процесса.

3. Изучение генетического разнообразия хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству, их распространенности и географической стратификации в стране и мире.

4. Определение роли хромосомно-интегрированных *R.humanbeta6a* и *R.humanbeta6b*, передаваемых по наследству, в формировании соматической патологии.

5. Поиск новых диагностических решений, позволяющих повысить эффективность этиологической диагностики ToRCH-инфекций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова, Э. А. Диагностика краснушной инфекции у беременных женщин, плодов и новорожденных с помощью иммунологических и молекулярно-биологических методов / Э. А. Кузнецова, В. А. Гнетецкая, О. Ю. Шипулина [и др.] // Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков: Материалы Международной научно-практической конференции, Алматы, 18–20 мая 2006 года. – Алматы: Без издательства, 2006. – С. 33-38.

2. Кузнецова, Э. А. Сравнительная оценка аналитической чувствительности вирусологических и молекулярно-биологических методов при диагностике краснухи / Э. А. Кузнецова, В. Ф. Ларичев, О. Ю. Шипулина, А. М. Бутенко // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: Тезисы докладов, Новосибирск, 27–29 сентября 2006 года. – Новосибирск: Издательство «ЦЭРИС», 2006. – С. 104-105.

3. Кузнецова, Э. А. Диагностика краснухи у беременных женщин, плодов и новорожденных / Э. А. Кузнецова, В. А. Гнетецкая, О. Ю. Шипулина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 31-33. – ISSN 1817-7646.

4. Кузнецова, Э. А. Использование ПЦР для комплексной диагностики краснухи / Э. А. Кузнецова, О. Ю. Шипулина, О. Г. Литвинова [и др.] // Молекулярная диагностика инфекционных болезней, Минск, 17–18 мая 2007 года. – Минск, 2007. – С. 26.

5. Кузнецова, Э. А. Разработка и апробация ПЦР тест-системы с гибридационно-флюоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* / Э. А. Кузнецова, О. Ю. Шипулина, О. В. Пикасова, Г. А. Шипулин // Молекулярная диагностика инфекционных болезней, Минск, 17–18 мая 2007 года. – Минск, 2007. – С. 59-60.

6. Кузнецова, Э. А. Использование ПЦР для комплексной диагностики краснухи / Э. А. Кузнецова, О. Ю. Шипулина, О. Г. Литвинова [и др.] // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–27 апреля 2007 года. – Москва: ООО «Санэпидмедиа», 2007. – Т. 2. – С. 150-151.

7. Кузнецова, Э. А. Разработка ПЦР тест-системы с гибридационно-флюоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени для выявления ДНК

Toxoplasma gondii / Э. А. Кузнецова, О. Ю. Шипулина, Г. А. Шипулин // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–27 апреля 2007 года. – Москва: ООО «Санэпидмедиа», 2007. – Т. 3. – С. 51-52.

8. **Домонова, Э. А.** Разработка и оценка аналитических характеристик ПЦР тест-систем для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* / Э. А. Домонова, А. П. Сафонова, О. В. Пиксасова, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика – 2007, Москва, 28–30 ноября 2007 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва, 2007. – Т. 1. – С. 141-144.

9. **Домонова, Э. А.** Роль иммунологических и молекулярно-биологических тестов в лабораторной диагностике краснухи / Э. А. Домонова, О. Г. Литвинова, О. Ю. Шипулина [и др.] // Молекулярная диагностика – 2007, Москва, 28–30 ноября 2007 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва, 2007. – Т. 3. – С. 360-362.

10. **Кузнецова, Э. А.** Иммунологические и молекулярно-биологические методы диагностики краснухи у беременных женщин, плодов и новорожденных / Э. А. Кузнецова, В. А. Гнетецкая, О. Ю. Шипулина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 37-41. – ISSN 0300-9092.

11. Шипулина, О. Ю. Значение метода ПЦР в лабораторной диагностике краснушной инфекции у беременных женщин, плодов и новорожденных / О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова, В. А. Гнетецкая [и др.] // Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и Дитя», Сочи, 28–30 апреля 2008 года. – Сочи: МЕДИ Экспо, 2008. – С. 113-114. – ISBN 978-5-94943-041-5.

12. **Домонова, Э. А.** Роль иммунологических и молекулярно-биологических тестов в пренатальной диагностике врожденного токсоплазмоза / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, В. А. Гнетецкая // Мать и дитя: IV региональный научный форум, Екатеринбург, 28–30 июня 2010 года. – Екатеринбург: [Б.и.], 2010. – С. 104-105. – ISBN 978-5-94943-053-8.

13. **Домонова, Э. А.** Роль лабораторных методов исследования в пренатальной диагностике врожденного токсоплазмоза / Э. А. Домонова, В. А. Гнетецкая, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика – 2010, Москва, 24–26 ноября 2010 года / Под редакцией В.И. Покровского. – Москва: Киселева Н. В., 2010. – Т. III. – С. 333-335.

14. Сафонова, А. П. Результаты медицинских испытаний набора реагентов для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Toxoplasma gondii* – FL» / А. П. Сафонова, Е. К. Букин, Э. А. Домонова [и др.] // Молекулярная диагностика – 2010, Москва, 24–26 ноября 2010 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва: Киселева Н. В., 2010. – Т. 4. – С. 368-370.

15. **Домонова, Э. А.** Роль серологических и молекулярно-биологических методов исследования в лабораторной диагностике экзантемных инфекционных заболеваний различной этиологии / Э. А. Домонова, А. П. Сафонова, О. Ю. Шипулина [и др.] // Молекулярная диагностика – 2010, Москва, 24–26 ноября 2010 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва: Киселева Н. В., 2010. – Т. 4. – С. 413-416.

16. **Домонова, Э. А.** Разработка набора реагентов для выявления РНК-вируса краснухи (*Rubella virus*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального

времени» / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, Д. А. Куевда [и др.] // Молекулярная диагностика – 2010, Москва, 24–26 ноября 2010 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва: Киселева Н. В., 2010. – Т. 4. – С. 416-422.

17. Домонова, Э. А. Значение серологических и молекулярно-биологических методов диагностики краснухи / Э. А. Домонова, О. В. Дарвина, О. Ю. Шипулина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 29-33. – ISSN 1729-9225.

18. Домонова, Э. А. Подходы к лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / Э. А. Домонова, Т. Т. Батышева, И. Н. Пасхина [и др.] // Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, Москва, 16–18 июня 2011 года. – Москва, 2011. – С. 76-77.

19. Домонова, Э. А. Определение диагностической ценности коммерческих отечественных и зарубежных ИФА тест-систем для выявления иммуноглобулинов классов М, G к вирусу краснухи в сыворотке крови / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, О. Ю. Сильвейстрова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № S1. – С. 108. – ISSN: 1729-9225.

20. Домонова, Э. А. Иммунологические и молекулярно-биологические методы в лабораторной диагностике токсоплазмозного менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Э. А. Домонова, Е. В. Губарева, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № S1. – С. 108. – ISSN 1729-9225.

21. Домонова, Э. А. Клиническая лабораторная диагностика краснухи / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – № 10. – С. 63-78. – ISSN 1818-6564.

22. Батышева, Т. Т. Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей первого года жизни цитомегаловирусной инфекцией / Т. Т. Батышева, И. Н. Пасхина, И. А. Пшемьская, А. Л. Куренков, Э. А. Домонова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 7-2. – С. 77-83. – ISSN 1997-7298.

23. Домонова, Э. А. Выявление РНК вируса краснухи в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, Д. А. Куевда [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 1. – С. 60-67. – ISSN 0372-9311.

24. Губарева, Е. В. Значение комплексного подхода в диагностике церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции / Е. В. Губарева, Д. Б. Гончаров, Э. А. Домонова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № S1. – С. 109-110. – ISSN 1729-9225.

25. Домонова, Э. А. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Э. А. Домонова, И. Н. Пасхина, И. А. Пшемьская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № S1. – С. 122-123. – ISSN 1729-9225.

26. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных: Методические рекомендации / О. В. Островская, Н. М. Ивахнишина, М. А. Власова, Е. Б. Наговицына, О. И. Морозова, Т. М. Бутко, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.]. – Хабаровск: ООО «Издательский дом «АРНО», 2012. – 25 с.

27. Долгих, Т. И. ToRCH-инфекции / Т. И. Долгих, Э. А. Домонова, Т. Н. Ермак, О. Ю. Шипулина // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 36-38. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
28. Долгих, Т. И. Герпес-вирусные инфекции / Т. И. Долгих, Э. А. Домонова, Т. Н. Ермак, О. Ю. Шипулина // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 38-40. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
29. Шахгильдян, В. И. Цитомегаловирусная инфекция / В. И. Шахгильдян, Т. И. Долгих, Э. А. Домонова [и др.] // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 113-119. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
30. Долгих, Т. И. Инфекция, вызываемая вирусом герпеса человека 6-го типа / Т. И. Долгих, Э. А. Домонова, Т. Н. Ермак, О. Ю. Шипулина // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 119-122. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
31. Долгих, Т. И. Краснуха / Т. И. Долгих, Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 168-175. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
32. Долгих, Т. И. Токсоплазмоз / Т. И. Долгих, Э. А. Домонова, Т. Н. Ермак, О. Ю. Шипулина // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 238-245. – ISBN 978-5-9518-0537-9.
33. Домонова, Э. А. Роль цитомегаловируса человека в развитии перинатальных поражений центральной нервной системы у детей / Э. А. Домонова, И. Н. Пасхина, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Мать и дитя: XIV Всероссийский научный форум. V съезд акушеров-гинекологов России: Материалы форума, Москва, 24–27 сентября 2013 года / редактор Сухих Г. Т. – Москва: МЕДИ Экспо, 2013. – С. 438-439. – ISBN 978-5-906484-01-7.
34. Домонова, Э. А. Роль цитомегаловируса человека (*Cytomegalovirus hominis*) в развитии перинатальных поражений центральной нервной системы у детей / Э. А. Домонова, И. Н. Пасхина, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва: ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 61-63. – ISBN 978-5-98125-096-5.
35. Домонова, Э. А. Разработка набора реагентов для выявления РНК вируса краснухи (*Rubella virus*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, Д. А. Куевда [и др.] // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва: ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 64-70. – ISBN 978-5-98125-096-5.
36. Домонова, Э. А. Роль лабораторных методов исследования в пренатальной диагностике врожденного токсоплазмоза / Э. А. Домонова, В. А. Гнетецкая, О. Ю. Шипулина // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва: ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 70-72. – ISBN 978-5-98125-096-5.

37. Заплатников, А. Л. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции / А. Л. Заплатников, Н. В. Садова, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 120-122. – ISSN 2225-2282.

38. Сильвейстрова, О. Ю. Валидация набора реагентов «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL» относительно международного стандарта Всемирной Организации Здравоохранения / О. Ю. Сильвейстрова, Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № S1. – С. 364. – ISSN 1729-9225.

39. Садова, Н. В. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 63-66. – ISSN 1817-7646.

40. Домонова, Э. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей первого года жизни с перинатальными поражениями центральной нервной системы: особенности клинического течения и лабораторной диагностики / Э. А. Домонова, И. Н. Пасхина, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Молекулярная диагностика: Сборник трудов, Москва, 18–20 марта 2014 года / под редакцией В.И. Покровского. – Москва: Издательство МБА, 2014. – Т. 1. – С. 250-252. – ISBN 978-5-906325-81-5.

41. Сильвейстрова, О. Ю. Валидация набора реагентов для количественного определения ДНК цитомегаловируса человека в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / О. Ю. Сильвейстрова, Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 46-49. – ISSN 0869-2084.

42. Садова, Н. В. TORCH-синдром: клиническая диагностика и этиологическая верификация / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 194-196. – ISSN 2225-2282.

43. Садова, Н. В. Принципы диагностики TORCH-синдрома и современные возможности этиотропной терапии (случай из практики) / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 256-257. – ISSN 2225-2282.

44. Домонова, Э. А. Молекулярно-генетическое исследование коллекционного штамма *Toxoplasma gondii* / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, Д. Б. Гончаров [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № S1. – С. 90. – ISSN 1729-9225.

45. Заплатников, А. Л. Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции: современные достижения и повседневная практика / А. Л. Заплатников, Н. В. Садова, О. Ю. Шипулина, Л. Н. Карасева, В. Н. Подкопаев, Э. А. Домонова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 7. – С. 136-139. – DOI 10.21518/2079-701X-2016-07-136-139. – ISSN 2079-701X.

46. Ядрихинская, М. С. Значение молекулярных методов в диагностике вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией / М. С. Ядрихинская, В. И. Шахгильдян, А. П. Сафонова, О. Ю. Шипулина, М. В. Альварес Фигероа, Е. А. Долгова, Э. А. Домонова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 9 (142). – С. 103-109.

47. Мелехина, Е. В. Методы этиологической диагностики инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е. В. Мелехина,

А. Д. Музыка, Е. В. Петухова, М. Ю. Лысенкова, О. Ю. Сильвейстрова, О. В. Ракчеева, Э. А. Домонова [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. – Москва: ООО фирма «Юлис», 2017. – Т. 1. – С. 222-223. – ISBN 978-5-98407-013-3.

48. Домонова, Э. А. Диагностические возможности выявления маркеров краснухи на разных стадиях развития инфекционного процесса / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина, О. Ю. Сильвейстрова, Е. Б. Лаптева // Справочник заведующего КДЛ. – 2017. – № 5. – С. 23-37. – ISSN 1818-6564.

49. Горелов, А. В. Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания / А. В. Горелов, А. Д. Музыка, Е. В. Мелехина, Е. В. Петухова, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 16-24. – ISSN 2226-6976.

50. Домонова, Э. А. Прогностическое значение различных лабораторных критериев при диагностике церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 95-96. – ISSN 2305-2198.

51. Домонова, Э. А. Первое полногеномное секвенирование хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6A* в Российской Федерации / Э. А. Домонова, К. В. Кулешов, И. А. Гоптарь [и др.] // Молекулярная диагностика 2018: Сборник трудов Международной научно-практической конференции, Минск, 27–28 сентября 2018 года. – Минск: СтройМедиаПроект, 2018. – С. 385-386. – ISBN 978-985-7091-99-7.

52. Домонова, Э. А. Вирус краснухи / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика инфекционных болезней. – Москва: Рипол Классик, 2018. – С. 477-485. – ISBN 978-5-386-12296-6.

53. Домонова, Э. А. Вирусы семейства *Herpesviridae*, патогенные для человека / Э. А. Домонова // Молекулярная диагностика инфекционных болезней. – Москва: Рипол Классик, 2018. – С. 499-502. – ISBN 978-5-386-12296-6.

54. Азарова, В. С. Цитомегаловирус человека / В. С. Азарова, Т. С. Скачкова, Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика инфекционных болезней. – Москва: Рипол Классик, 2018. – С. 521-529. – ISBN 978-5-386-12296-6.

55. Домонова, Э. А. Вирус герпеса человека 6 типа / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика инфекционных болезней. – Москва: Рипол Классик, 2018. – С. 529-536. – ISBN 978-5-386-12296-6.

56. Домонова, Э. А. *Toxoplasma gondii* / Э. А. Домонова // Молекулярная диагностика инфекционных болезней. – Москва: Рипол Классик, 2018. – Р. 626-635. – ISBN 978-5-386-12296-6.

57. Домонова, Э. А. Вирусы семейства *Herpesviridae*, патогенные для человека / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Справочник заведующего КДЛ. – 2018. – № 8. – С. 25-33. – ISSN 1818-6564.

58. Домонова, Э. А. Первый случай лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6А у пары «мать-ребенок»,

Москва 2017 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4 S1. – С. 74. – ISSN 2072-6732.

59. **Домонова, Э. А.** Возможности молекулярно-биологических методов при выявлении и лабораторном подтверждении хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6 типа / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] / IV Российский Конгресс лабораторной медицины. Москва, 3–5 октября 2018 г. // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 32-33. – ISSN 2305-2198.

60. Заплатников, А. Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) / А. Л. Заплатников, В. И. Шахгильдян, Н. М. Подзолкова, М. С. Ефимов, О. Ю. Шипулина, Л. Н. Карасева, В. Н. Подкопаев, **Э. А. Домонова** [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 10. – С. 45-50. – ISSN 2587-6821.

61. Melekhina, E. V. Cases of inherited chromosomally integrated Human herpesvirus 6 in Russia / E. V. Melekhina, **E. A. Domonova**, O. J. Silveystrova [et al.] // Journal Pediatrics & Therapeutics. – 2018. – Vol. 8. – P. 48. – DOI 10.4172/2161-0665-C10-079.

62. Мелехина, Е. В. Первый российский опыт выявления наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В от отца сыну и дочери (Москва, 2017) / Е. В. Мелехина, **Э. А. Домонова**, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, Спецвыпуск. – С. 72. – ISSN 2072-8107.

63. **Domonova, E. A.** Preliminary data on the prevalence of inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 in Russia / E. A. Domonova, O. Y. Silveystrova, I. A. Goptar [et al.] // 11th International Conference on HHV-6&7: Quebec, Canada, 23–26 June, 2019: program book, Quebec, Canada. – Quebec, Canada, 2019. – P. 45.

64. **Домонова, Э. А.** Первый российский опыт расшифровки случая наследственной передачи хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6B* в трех поколениях (Москва, 2018) / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019): Сборник тезисов, Москва, 11–13 сентября 2019 года. – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 231-232. – ISBN 978-5-00095-866-7.

65. **Домонова, Э. А.** Современные подходы к применению метода ПЦР-РВ в диагностике инфекций, вызываемых вирусом герпеса человека 6А и 6В / Э. А. Домонова, О. Ю. Шипулина // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019): Сборник тезисов, Москва, 11–13 сентября 2019 года. – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 232. – ISBN 978-5-00095-866-7.

66. Мелехина, Е.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В (*Human betaherpesvirus 6B*) / **Э. А. Домонова**, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 33-40. – DOI 10.20953/1817-7646-2019-1-33-40. – ISSN 1817-7646.

67. Мелехина, Е. В. Наследуемая хромосомная интеграция *Human betaherpesvirus 6B* у недоношенных новорожденных / Е. В. Мелехина, С. В. Черкасова, **Э. А. Домонова** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 28-34. – DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34. – ISSN 0031-403X.

68. Домонова, Э. А. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6A* в Российской Федерации / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 5-14. – DOI 10.20953/1729-9225-2019-3-5-14. – ISSN 1729-9225.

69. Домонова, Э. А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6A/B*, передаваемого по наследству / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, И. А. Гоптарь [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 43-50. – DOI 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50. – ISSN 2226-6976.

70. Патент № 2739997 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/686. Способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B: № 2020120283: заявл. 18.06.2020: опубл. 30.12.2020 / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

71. Домонова, Э. А. Распространенность хромосомно-интегрированных *Human betaherpesvirus 6A* и -6B, передаваемых по наследству, в центральном регионе европейской части России / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, К. В. Кулешов [и др.] // *Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020: Сборник материалов, Москва, 19–20 марта 2020 года / под редакцией В. Г. Акимкина, М. Г. Твороговой*. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – С. 28. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-9900432-9-9-93>. – ISBN 978-5-9900432-9-9.

72. Домонова, Э. А. Первое полногеномное секвенирование хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6B*, передаваемого по наследству, в Российской Федерации / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, К. В. Кулешов [и др.] // *Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020: Сборник материалов, Москва, 19–20 марта 2020 года / под редакцией В. Г. Акимкина, М. Г. Твороговой*. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – С. 93-95. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-9900432-9-9-93>. – ISBN 978-5-9900432-9-9.

73. Домонова, Э. А. Выявление и расшифровка случаев наследственной передачи хромосомно-интегрированного *Human betaherpesvirus 6A*, -6B у детей и взрослых. Результаты пилотного исследования / Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, Е. В. Мелехина [и др.] // *Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020: Сборник материалов, Москва, 19–20 марта 2020 года / под редакцией В. Г. Акимкина, М. Г. Твороговой*. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – С. 245-246. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-9900432-9-9-93>. – ISBN 978-5-9900432-9-9.

74. Лабораторная диагностика инфекционных болезней / М. Р. Агеева, Е. Н. Александрова, М. В. Альварес Фигероа, Ю. Ю. Бабин, О. А. Веселова, Г. В. Белошицкий, Е. Н. Головешкина, А. Н. Гусева, А. Е. Гушин, И. И. Дементьева, **Э. А. Домонова** [и др.]; под редакцией В. Г. Акимкина, М. Г. Твороговой. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. – 480 с. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-9900432-0-6>. – ISBN 978-5-9900432-0-6.

75. Викулов, Г. Х. Наследуемая хромосомная интеграция Human betaherpesvirus 6В у женщины с сочетанной герпесвирусной инфекцией, протекающей на фоне вторичной иммунной недостаточности / Г. Х. Викулов, Э. А. Домонова, Е. В. Мелехина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 182-188. – DOI 10.20953/1729-9225-2020-4-182-188. – ISSN 1729-9225.

76. Домонова, Э. А. Расшифровка случая наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6А в трех поколениях / Э. А. Домонова // Справочник заведующего КДЛ. – 2020. – № 2. – С. 25-29. – ISSN: 1818-6564.

77. Шахгильдян, В. И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению / В. И. Шахгильдян, Е. П. Александрова, Н. В. Козырина, О. Ю. Шипулина, **Э. А. Домонова** [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 80-95. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-12008. – ISSN 2303-9698.

78. Патент № 2751244 С1 Российская Федерация, МПК С12N 15/10, С12Q 1/68. Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин: № 2020132246: заявл. 30.09.2020: опубл. 12.07.2021 / **Э. А. Домонова**, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

79. Кистенева, Л. Б. Персистирующие герпес-вирусные инфекции у детей / Л. Б. Кистенева, В. С. Сухоруков, А. Д. Царегородцев, **Э. А. Домонова** [и др.]. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2021. – 280 с. – ISBN 978-5-9986-0443-0.

80. Международная заявка, опубликованная в соответствии с договором о патентной кооперации (РСТ) WO 2022/071833. **Домонова Э.А.**, Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю. Способ экстракции нуклеиновых кислот из ногтевых пластин. Дата международной публикации: 07 апреля 2022 (07.04.2022). Всемирная организация интеллектуальной собственности, Международное бюро. Международная патентная классификация: С12N 15/10 (2006.01), С12Q 1/68 (2018.01). Номер международной заявки: РСТ/RU2021/050381. Дата международной подачи: 17 ноября 2021 (17.11.2021). Язык подачи: русский. Язык публикации: русский. Данные о приоритете: 2020132246 30 сентября 2020 (30.09.2020) RU.

81. **Домонова, Э. А.** Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: Методические рекомендации / Э. А. Домонова, М. Г. Творогова, А. Т. Подколзин [и др.]; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии». – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – 112 с. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>. – ISBN 978-5-6045286-6-2.

82. **Домонова, Э. А.** Первые данные по распространенности хромосомно-интегрированных Human betaherpesvirus 6A и -6B, передаваемых по наследству, в Нижегородской области / Э. А. Домонова, Н. Е. Сенягина, О. Ю. Сильвейстрова [и др.] // Молекулярная диагностика: Сборник трудов X Юбилейная международная научно-практическая конференция, Москва, 09–11 ноября 2021 года. – Москва: ООО фирма «Юлис», 2021. – Т. 1. – С. 250-251. – ISBN 978-5-98407-040-9. – ISBN 978-5-98407-041-6.

83. Сильвейстрова О. Ю. Опыт применения ПЦР в расшифровке этиологической структуры внезапной экзантемы у детей грудного и младшего возраста / О. Ю. Сильвейстрова, Э. А. Домонова, Э. Р. Самитова [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: Сборник материалов конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2022 года. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. – С. 109-110. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-9-3>. – ISBN 978-5-6045286-9-3.

84. **Домонова, Э. А.** Экономическая значимость выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B у новорожденных / Э. А. Домонова, Е. М. Воронин, Е. В. Мелехина [и др.] // **Инфекционные болезни.** – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 114-128. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-3-114-128. – ISSN 1729-9225.

85. Мелехина, Е. В. Принципы диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6A/B, у детей / Е. В. Мелехина, А. В. Горелов, Э. А. Домонова // **Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6A/B, у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия).** – Москва: ООО «Издательство «Династия», 2023. – С. 28-73. – ISBN 978-5-98125-128-3.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитело

ВГЧ – вирус герпеса человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с предварительной обратной транскрипцией

ОТ-ПЦР-РВ – ОТ-ПЦР в реальном времени

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – ПЦР в реальном времени

РНК – рибонуклеиновая кислота

ХЛИА – иммунохемилюминесцентный анализ

ЦМВ – цитомегаловирус человека

ЦМВБ – цитомегаловирусная болезнь

ЦМВИ – инфекция, вызванная ЦМВ

CDC – United States Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19 – Corona Virus Disease 2019

Ig – иммуноглобулин

WHO – World Health Organization