

Заключение комиссии диссертационного совета 64.1.010.01
в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по диссертации Колясниковой Надежды Михайловны «Совершенствование эпидемиологического надзора за клещевым энцефалитом и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.2. Эпидемиология и 1.5.10. Вирусология.

Научные консультанты: академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, Акимкин Василий Геннадьевич – директор Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, Ишмухаметов Айдар Айратович – генеральный директор Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

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

разработаны научные подходы по совершенствованию эпидемиологического надзора за клещевым энцефалитом (КЭ) и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами (болезнь Лайма – БЛ, боррелиоз, вызываемый *Borrelia miyamotoi* – БМ, моноцитарный эрлихиоз человека – МЭЧ и гранулоцитарный анаплазмоз человека – ГАЧ) в условиях сочетанности природных очагов, а именно включающие внедрение молекулярно-биологического мониторинга, алгоритма дифференциальной диагностики, изучение изолятов (штаммов) вируса КЭ и *Borrelia miyamotoi* с использованием метода секвенирования, в том числе полногеномного (для *B. miyamotoi*), изучение нейровирулентных и нейроинвазивных свойств штаммов

вируса КЭ и чувствительности некоторых клинических изолятов (штаммов) *B. tiamotoi* к антибактериальным препаратам;

предложены рекомендации по исследованию иксодовых клещей (из природы и снятых с людей) методом ПЦР в режиме реального времени, поскольку данный метод обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для выявления патогенных для человека возбудителей КЭ, БЛ, БМ, МЭЧ и ГАЧ по сравнению другими методами исследования (серологическими, микроскопическими, культуральными);

доказана необходимость применения молекулярно-биологических методов исследования (ПЦР в режиме реального времени) в первые дни пребывания пациента в стационаре в диагностике изученных трансмиссивных клещевых инфекций в комплексе с серологическими методами исследования, при этом диагностическая чувствительность ПЦР метода при диагностике БМ достигает 100% по сравнению с серологическими методами исследования;

введен алгоритм специфической лабораторной диагностики у вакцинированных против КЭ пациентов. Показано три варианта динамики гуморального иммунитета у данной группы больных (сероконверсия, стабильные титры и негативная динамика антител IgG) и обоснована необходимость использования вирусологических методов исследования (изоляция вируса в лабораторных условиях с последующим генотипированием, использование реакций, дифференцирующих иммунный ответ к природным и вакцинным штаммам, если они генетически различаются) для подтверждения диагноза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об особенностях эпидемиологической ситуации по инфекциям, передающимся клещами рода *Ixodes*, свидетельствующие о необходимости совершенствования профилактических и противоэпидемических мер в масштабах страны;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) на достаточном количестве наблюдений использован комплекс современных эпидемиологических, лабораторных (вирусологических, молекулярно-

биологических, серологических, бактериологических), а также статистических и математических методов исследования;

изложены положения, позволяющие оценить социально-экономический ущерб от наиболее распространенных и изученных в РФ инфекций – КЭ и БЛ, и обосновать целесообразность дифференцированной направленности средств, вкладываемых в профилактические, противоэпидемические и лечебные мероприятия при данных инфекциях. Предлагаемая медико-экономическая методология предоставляет фактическую основу для принятия управленческих решений;

раскрыты возможные причины выраженного снижения заболеваемости изученными трансмиссивными клещевыми инфекциями (КЭ, БЛ, МЭЧ, ГАЧ) в период эпидемиологического неблагополучия по новой коронавирусной инфекции COVID-19 в РФ, а именно: вероятно выраженное снижение регистрируемой заболеваемости вышеперечисленных инфекций в 2020-2021 гг. в РФ обусловлено не столько снижением контактов населения с природными очагами в период самоизоляции в весенне-летний период, сколько с резким перераспределением объемов оказания медицинской помощи в пользу больных с новой коронавирусной инфекцией, снижением объемов лабораторной диагностики по выявлению возбудителя и соответственно регистрации случаев заболевания;

изучена этиологическая роль и патогенный потенциал, доминирующего на территории РФ сибирского подтипа вируса КЭ на современном этапе, позволяющие установить, что данный подтип вируса способен вызывать различные клинические формы заболевания от стертых до очаговых с летальным исходом и является пантропным, так как способен поражать различные отделы центральной нервной системы, а современные штаммы вируса сибирского подтипа обладают высоко нейроинвазивными и нейровирулентными свойствами в опытах на лабораторных животных;

проведена модернизация алгоритма дифференциальной диагностики КЭ и бактериальных инфекций, передающихся клещами рода *Ixodes*, с целью оптимизации системы профилактических мероприятий после присасывания клеща и оказания медицинской помощи населению с клещевыми инфекциями в РФ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую работу учреждений Роспотребнадзора, Министерства здравоохранения, научно-исследовательских институтов наборы реагентов на основе ПЦР в режиме реального времени для диагностики возбудителей КЭ, БЛ, МЭЧ и ГАЧ – «АмплиСенс® *TBEV, B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum, E. chaffeensis/E. muris-FL*» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09026 от 22.02.2019 г.), и боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi* – «АмплиСенс® *Borrelia miyamotoi-FL*» (регистрационное удостоверение № РЗН/7316 от 11.04.2019 г.); нормативно-методические документы: Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами», Санитарные правила и нормы СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; алгоритм дифференциальной диагностики инфекций, передающихся иксодовыми клещами в ООО МО «Новая больница» г. Екатеринбурга (Городской центр природно-очаговых инфекций), на базе которой проходила, в том числе, апробация разработанных ПЦР-методик в режиме реального времени; методические подходы в научную и педагогическую работу в аспирантуре по специальности «Вирусология» в ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) и сертификационных курсов усовершенствования специалистов различного профиля «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний», проводимых на базе ФБУН «Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии» Роспотребнадзора, а также при чтении лекций врачам-эпидемиологам, инфекционистам, педиатрам, неврологам и другим специалистам, занимающимся проблемой природно-очаговых инфекций; учебное пособие «Клещевой энцефалит» и главы в четырех монографиях (3 – в отечественных и 1 – в зарубежной);

определены пределы и перспективы практического использования результатов с целью принятия профилактических и противоэпидемических мер в отношении инфекций, передающихся иксодовыми клещами;

создана математическая (вероятностная) модель оценки социально-экономического бремени инфекций, передающихся иксодовыми клещами;

представлен двухэтапный алгоритм дифференциальной диагностики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, включающий этап исследования присосавшегося клеща-переносчика на наличие РНК/ДНК патогенов вирусной и бактериальной природы методом ПЦР в режиме реального времени и собственно алгоритм дифференциальной диагностики клещевых инфекций с включением данных эпидемиологического анамнеза, клинической симптоматики и лабораторной диагностики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

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

теория построена на проверяемых данных эпидемиологических и клиничко-лабораторных исследований, большом объеме материала: 4 585 770 случаев обращений по поводу присасывания иксодовых клещей и заболеваний КЭ, БЛ, МЭЧ и ГАЧ за 9-летний период (2013-2021 гг.) (случаи обращения по поводу присасывания клещей, случаи заболевания МЭЧ и ГАЧ) и 17-летний период (2005-2021 гг.) (случаи заболевания КЭ и БЛ), исследовании 7768 иксодовых клещей по одному в биопробе, исследовании биоматериала от 1076 пациентов, выделении 24 российских клинических изолятов (штаммов) *Borrelia tsumamotoi* и 21 штамма вируса КЭ, и соответствии методической базы проведенных исследований принципам доказательной медицины;

идея базируется на анализе научных данных, обобщении передового опыта комплексной оценки результатов эпидемиологических и клиничко-лабораторных исследований;

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

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике клещевой энцефалит, боррелиоз, вызываемый *B. miyamotoi*, иксодовые клещевые боррелиозы и, в целом, инфекции, передающиеся иксодовыми клещами;

использованы современные методики сбора и обработки исходной эпидемиологической информации, данных клинико-лабораторных методов исследования, включая специфическую лабораторную диагностику, дизайн исследования соответствует поставленным задачам и отвечает существующим требованиям, что позволяет рассматривать представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации как обоснованные и достоверные.

Личный вклад соискателя заключается в анализе российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, выполнении эпидемиологических, вирусологических, бактериологических, серологических, математико-статистических методов исследования, а также систематизации и анализе результатов проведенных исследований. Автором проведена оптимизация условий и апробация разработанных методик на основе ПЦР в режиме реального времени для проведения молекулярно-биологического мониторинга иксодовых клещей и диагностики трансмиссивных клещевых инфекций, создана коллекция клинических образцов крови (плазма, сыворотки) и ликвора от больных различными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, выделены изоляты (штаммы) вируса КЭ и нового возбудителя безэритемных форм боррелиоза – *B. miyamotoi*, некоторые клинические изоляты (штаммы) *B. miyamotoi* изучены на наличие чувствительности к антибактериальным препаратам. Автор во время экспедиций принимал непосредственное участие в сборе иксодовых клещей на отдельных территориях и их исследований методом ПЦР, а также в сборе (в период эпидемического сезона активности иксодовых клещей), проспективном и ретроспективном исследовании молекулярно-биологическими и серологическими методами клинического материала от больных с подозрением на какую-либо клещевую инфекцию, в разработке двухэтапного алгоритма дифференциальной диагностики инфекций,

передающихся иксодовыми клещами. С участием автора по результатам отдельных фрагментов исследования подготовлено 77 научных работ, из которых 18 – в изданиях из перечня ВАК РФ, 7 – в журналах, включенных в международные базы (Web of Science, Scopus, PubMed), 12 глав в четырех монографиях (3 – в отечественных и 1 – в зарубежной) и 1 учебное пособие. Материалы диссертации неоднократно докладывались на различных научно-практических мероприятиях международного и федерального уровней.

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

Основные положения, результаты и выводы полностью согласуются с современными представлениями об эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами, особенностях развития и тенденциях эпидемического процесса клещевого энцефалита и изученных в работе бактериальных инфекций, экологически связанных с клещами рода *Ixodes*, а также о мерах их диагностики и профилактики.

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

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным требованиями Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата (доктора) медицинских наук.

Диссертация соответствует профилю диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Пермский

государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.


В качестве официальных оппонентов предлагаются:


Куличенко Александр Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации, директор Федерального казенного учреждения здравоохранения Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Рудаков Николай Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

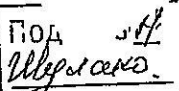
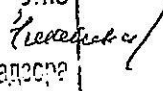
Тикунова Нина Викторовна – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

Заключение подготовили:

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН  Тутельян А.В.

Доктор медицинских наук  Чулакова Н.И.

Доктор медицинских наук, профессор Кузин С.Н.

Под  ученый секретарь ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Заявитель  адсорб
---	--