

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика

Е.А. Вагнера Минздрава России,

д. м. н., профессор

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Пермский государственный медицинский

университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

по диссертации Колясниковой Надежды Михайловны

«Совершенствование эпидемиологического надзора за клещевым

энцефалитом и бактериальными инфекциями, передающимися

иксодовыми клещами», представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям

3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология

(медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Проблема профилактики природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций продолжает оставаться актуальной для здравоохранения Российской Федерации (РФ) по причине их высокой эпидемиологической и социально-экономической значимости. Среди инфекций, передающихся клещами рода *Ixodes*, лидирующее положение по эпидемиологической и социальной значимости в структуре инфекционной патологии человека, нозоареалу, по-

прежнему, принадлежит клещевому энцефалиту (КЭ) и болезни Лайма (БЛ). Ежегодно в России регистрируется около 1000-2000 случаев КЭ и 4000-8000 случаев БЛ. С 2013 г. в РФ введен статистический учет случаев инфекций, ранее неизвестных, таких как моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ). По данным официальной статистики доля МЭЧ и ГАЧ в структуре заболеваемости инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, невелика. За 10 лет (с начала регистрации) выявлено около 150 случаев заболевания МЭЧ и около 700 случаев заболевания ГАЧ.

Для возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами, особенно для КЭ и БЛ, характерно генетическое разнообразие. В настоящее время установлено существование трех наиболее распространенных подтипов вируса КЭ – дальневосточного, сибирского и европейского, различающихся генетическими и антигенными свойствами. На большей части территории России доминирует сибирский подтип вируса КЭ, однако причины его широкого распространения до сих пор не ясны, а патогенный потенциал мало изучен.

Известно, что БЛ вызывается основными четырьмя патогенными для человека геновидами боррелий, входящими в группу *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* и *B. burgdorferi sensu stricto*. Одновременное распространение на территории целого ряда инфекций, обусловленных различными геновариантами возбудителей создает условия для развития микст-инфекций и требует качественной диагностики. Между тем, в остром периоде заболевания серологические методы диагностики недостаточно информативны, что обусловлено слабой иммуногенностью боррелий комплекса *B. burgdorferi s.l.* и появлением новых возбудителей клещевого боррелиоза, в частности, *Borrelia miyamotoi*, патогенность которого для человека доказана сравнительно недавно (2011 г.). В условиях сочетанных природных очагов клиническая диагностика боррелиоза, вызываемого *B. miyamotoi* (БМ), затруднена, а выявление антител методом иммуноферментного анализа (ИФА)

недостаточно специфично вследствие перекрестного реагирования с антигенами боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l., специфичные серологические тест-системы отсутствуют. Между тем, спецификой возбудителя определяются не только эпидемиологические и клинические проявления боррелиоза, но и выбор адекватной терапии при поступлении больного в стационар.

С учетом вышеизложенного, можно заключить, что диссертационное исследование Колясниковой Н.М., направленное на разработку алгоритма ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, передающихся клещами рода *Ixodes* (КЭ, БЛ эритемная и безэритемная формы, БМ, ГАЧ, МЭЧ), определение эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей перечисленных инфекций, обусловленных различными геновариантами возбудителей, разработку методик для выявления наиболее эпидемиологически значимых патогенов как в клиническом материале, так и в клещах-переносчиках рода *Ixodes*, изучение этиологической роли и патогенного потенциала сибирского подтипа возбудителя КЭ, оценку социально-экономического бремени КЭ и БЛ в РФ является актуальным и представляет значимый теоретический и практический интерес.

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

Автором в ходе изучения и оценки проявлений эпидемического процесса инфекций, передающихся клещами (КЭ, БЛ, МЭЧ и ГАЧ) в РФ в целом и по отдельным субъектам установлены вероятные причины снижения заболеваемости данными инфекциями в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.).

Определено бремя этих инфекций КЭ и БЛ, включая ущерб в денежном эквиваленте и число потерянных лет трудоспособной жизни (DALY) за один календарный год в РФ.

Разработаны, апробированы и зарегистрированы ПЦР-методики в режиме реального времени для одновременного выявления 4 клещевых патогенов (вируса КЭ, боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l., *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis/Ehrlichia muris*), а также *B. miyamotoi* в клещах и клиническом материале. Определен ареал распространения данных патогенов на территории РФ.

На основе комплексной дифференциальной диагностики КЭ и схожих с ним по эпидемиологическим и клинико-лабораторным данным бактериальных клещевых инфекций, установлена этиология безэритемных форм боррелиоза на одной из эндемичных территорий РФ (Свердловская область), определены молекулярно-генетические характеристики возбудителей, доказано существование сочетанных очагов КЭ, БЛ, БМ, МЭЧ и ГАЧ.

В ходе исследования разработан протокол, позволивший впервые в мире выделить из крови пациентов и закрепить в культуре *in vitro* изоляты (штаммы) нового возбудителя безэритемных форм боррелиоза – *B. miyamotoi*.

Установлена диагностическая чувствительность и специфичность комплексного использования разработанной автором методики на основе ПЦР в режиме реального времени для выявления *Borrelia miyamotoi* и серологических методов исследования для лабораторной диагностики БМ.

Выявлены три варианта динамики гуморального иммунитета (по IgG) у привитых: сероконверсия, стабильные титры антител, обратная (негативная) динамика антител, а также определены критерии специфической лабораторной диагностики КЭ у привитых.

Определена этиологическая роль и патогенный потенциал доминирующего на территории РФ сибирского подтипа вируса КЭ, описана морфологическая картина поражений в центральной нервной системе, вызванных данным подтипом возбудителя, установлены нейровирулентные и нейроинвазивные свойства штаммов вируса КЭ сибирского подтипа, циркулирующих в современных условиях.

Усовершенствован алгоритм дифференциальной диагностики КЭ и бактериальных инфекций, передающихся клещами рода *Ixodes*, позволяющий оптимизировать профилактические мероприятия после присасывания клеща и медицинскую помощь населению.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Полученные результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности врачей-инфекционистов, неврологов, эпидемиологов и врачей других специальностей. Работа направлена на решение важной научной проблемы – совершенствование эпидемиологического надзора за вирусными и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, в условиях сочетанных природных очагов.

Автором даны рекомендации по оптимизации диагностики и профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на основе молекулярно-биологического мониторинга и разработанного алгоритма их дифференциальной диагностики.

Разработанный диагностический комплекс ПЦР-методик в режиме реального времени позволяет повысить чувствительность и информативность микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора, что обеспечивает своевременность и эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Автором впервые в мире разработана технология культивирования нового возбудителя боррелиоза – *B. miyamotoi*, получены и закреплены российские клинические изоляты (штаммы) *B. miyamotoi*. Выделенные штаммы *B. miyamotoi* депонированы в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» (В-8814, В-8810, В-8813, В-8811, В-8812, В-8809).

Использованные в работе современные молекулярно-биологические методы исследования, в частности, метод секвенирования позволили

определить нуклеотидные последовательности полноразмерного гена белка E изолятов РНК и штаммов вируса КЭ (49 последовательностей), 5S-23S 16S рРНК и флагеллина *Borrelia* spp., включая *B. miyamotoi* (22 последовательности), провести полногеномные сиквенсы хромосом и плазмид штаммов *B. miyamotoi* (более 20 последовательностей), выделенных от больных и клещей, и депонировать их в международный компьютерный банк данных GenBank.

Основные результаты и выводы работы могут быть рекомендованы к внедрению в работу медицинских организаций инфекционного профиля, в образовательный процесс медицинских ВУЗов РФ и систему непрерывного медицинского образования.

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

Диссертационное исследование изложено на 560 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 108 таблицами, 156 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 988 источников, из которых 325 – работы отечественных и 663 – зарубежных авторов.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации определяется достаточным объемом проведенных исследований (анализ заболеваемости проведен за 17 лет, обследовано 1076 пациентов), репрезентативностью выборочных исследований, адекватностью методологических подходов, а также применением современных методов статистической обработки результатов.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам.

Научные положения, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов исследования, научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к научным работам, и соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам.

В целом работа характеризуется завершенностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным работам и научным специальностям 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Участие автора представлено на всех этапах работы – от идеи и основной гипотезы до планирования, проведения и анализа результатов исследований по всем разделам диссертации. Автором лично или при его участии выполнены эпидемиологические, вирусологические, микробиологические, молекулярно-биологические, иммунологические исследования, самостоятельно проведена статистическая обработка данных. Автор лично выезжала в экспедиции в эндемичные очаги по трансмиссивным клещевым инфекциям с целью сбора иксодовых клещей, проспективного и ретроспективного исследования клинического материала от больных. Диссертантом проведена оптимизация условий и апробация разработанных ПЦР-методик в режиме реального времени для проведения молекулярно-биологического мониторинга иксодовых клещей и диагностики трансмиссивных клещевых инфекций. Автором лично проведены систематизация, анализ и обобщение полученных результатов проведенных исследований, самостоятельно сформированы научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты диссертации Колясниковой Н.М. могут быть рекомендованы для использования в работе медицинских организаций инфекционного профиля, осуществляющих стационарную и амбулаторную помощь лицам, пострадавшим от присасывания клещей и проживающим на территориях эндемичных по клещевым инфекциям.

Полученные результаты, новизна исследования, его практическая значимость свидетельствуют о необходимости дальнейшего продолжения исследований по данному научному направлению в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). По ходу изложения столь большой по объему работы имеют место некоторые неточности используемой терминологии и «повторы» представленных результатов исследования. Принципиальных замечаний к работе нет.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертация Колясниковой Надежды Михайловны «Совершенствование эпидемиологического надзора за клещевым энцефалитом и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами» полностью соответствует паспортам специальностей 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Автором опубликованы 77 печатных работ, в том числе научных статей отражающих основные результаты диссертации – 25 статей, из них: в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертации – 18 статей, в журналах, включенных в международные базы (Web of Science, Scopus, PubMed) – 7 статей; 12 глав в четырех монографиях (3 – в

отечественных и 1 – в зарубежной) и 1 учебное пособие. Материалы работы представлены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Колясниковой Надежды Михайловны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за клещевым энцефалитом и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки) является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема – совершенствование эпидемиологического надзора и контроля инфекций, передающихся клещами, имеющая важное народно-хозяйственное значение.

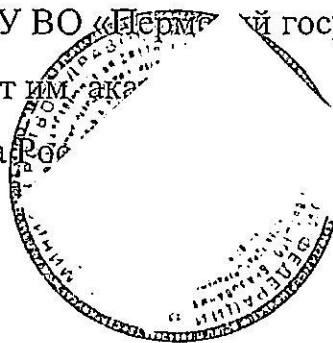
По своей актуальности, новизне, фундаментальной и научно-практической значимости, глубине и объему проведенных исследований диссертация Колясниковой Надежды Михайловны полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.10.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Колясникова Надежда Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.2.2. Эпидемиология и 1.5.10. Вирусология.

Отзыв о диссертации Колясниковой Надежды Михайловны заслушан, обсужден и одобрен на заседании межкафедрального научно-координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от «1» 2023 года).

Заведующая кафедрой эпидемиологии
и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России,
«Заслуженный деятель науки РФ»,
д.м.н., профессор

 И.В. Фельдблум

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Фельдблум Ирины Викторовны заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России,
д.м.н., профессор



 М.Н. Репецкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
614000, г. Пермь, ул.Петропавловская, д.26,
Тел: 8(342) 217-20-20, 8(342) 218-16-68
e-mail: rector@psma.ru