

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя 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 Цвиркун Ольги Валентиновны на диссертационную работу Чуриловой Надежды Сергеевны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики менингококковой инфекции серогруппы В», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность менингококковой инфекции (МИ), вызванной *N.meningitidis* обусловлена тяжелым течением, высокой летальностью, развитием осложнений, особенно среди уязвимых групп населения – младенцев, детей младшего возраста и пожилых людей. На фоне гетерогенности серологического пейзажа возбудителя рост заболеваемости МИ, обусловленной В-менингококком, с активным вовлечением в эпидемический процесс детей до 1 года, высокой летальностью, отсутствие в настоящее время отечественной поливалентной вакцины против распространенных серогрупп менингококка, возможности применения зарегистрированной в Российской Федерации В-менингококковой вакцины

делает диссертационную работу Чуриловой Надежды Сергеевны актуальной и современной.

Целью диссертационного исследования Чуриловой Н.С. является совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики МИ посредством изучения эпидемиологических проявлений МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В в РФ и определения молекулярно-генетических свойств российских штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.

В процессе работы автором поставлены и решены пять задач:

1. Охарактеризованы эпидемиологические проявления менингококковой инфекции в Российской Федерации за период с 2010 по 2023 гг.
2. Установлены эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В и выделены группы высокого риска инфицирования и летального исхода.
3. Охарактеризована генетическую структуру российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.
4. Проведена оценка степени покрытия белковыми вакцинами российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.
5. Разработаны научно обоснованные подходы по совершенствованию молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора и оптимизированы меры вакцинопрофилактики в отношении менингококковой инфекции серогруппы В.

Научная новизна исследования состоит в том, что автором в результате проведенных исследований впервые дана характеристика заболеваемости МИ в 2010-2023 годы на территории РФ с углубленным анализом В-МИ в период 2019-2023 год, выявлены особенности многолетней и внутригодовой динамики, выявлены территории и возрастные группы риска.

Автором проведен генетический анализ российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* и *Neisseria meningitidis* серогруппы В, с определением их генетического разнообразия.

Продемонстрированы результаты исследования антигенного покрытия отечественных штаммов существующими белковыми вакцинами, с указанием возможности их применения на территории Российской Федерации и потенциалу предотвращать как минимум 37% случаев заболевания В-менингококковой инфекции.

Научно обоснованы подходы к формированию совершенствования системы эпидемиологического надзора за МИ в РФ, включая мониторинг заболеваемости на основе технологий молекулярно-биологической диагностики, определения роли В-МИ в контексте серогрупповой этиологии штаммов, территориальной распространённости, возрастной предрасположенности и уровня летальности; выявлением антигенных свойств штаммов менингококка серогруппы В, применением индекса MenDeVAr для оценки потенциальной восприимчивости штаммов к иммунному ответу, вызванному вакцинацией, а также рекомендаций по безопасному и надлежащему использованию вакцин.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены убедительные данные о возрастных группах и территориях риска в отношении В-МИ, позволяющие корректировать систему профилактики и эпидемиологических мероприятий.

Автором разработаны предложения по корректировке региональных календарей профилактических прививок в группах риска, включающие вакцинацию детей до года против МИ, вызванной серогруппой В, в программы региональной иммунизации.

Разработана комплексная система усовершенствования эпидемиологического надзора за МИ, ассоциированной с серогруппой В, которая включает оценку эпидемиологической значимости В-МИ, определение антигенных характеристик с использованием полногеномного секвенирования В-менингококковых штаммов и рекомендации по безопасному и надлежащему использованию В-менингококковых вакцин.

**Результаты исследования использованы при подготовке следующих
нормативно-методических документов**

Методические указания по методам контроля МУК 4.2.4067-24. «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы»; Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2022 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023 г.); Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2023 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024 г.). Материалы диссертационной работы используются на кафедрах ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москвы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов
и заключений, сформулированных в диссертации**

Степень достоверности полученных результатов исследований не вызывает сомнения и определяется достаточным объемом и репрезентативным материалом.

Несомненным достоинством работы является всестороннее, комплексное исследование В-МИ с применением эпидемиологических, бактериологических, молекулярно-биологических и статистических методов.

Основные положения работы, выводы и практические рекомендации сформулированные в работе аргументированы, логически вытекают из результатов исследований и подтверждены фактическим материалом.

Результаты исследования подвергались экспертизе при опубликовании статей в рецензируемых научных изданиях и были предметом обсуждения на 4 всероссийских конференциях с международным участием.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных публикациях

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 7 печатных работах, из которых 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана по классическому типу и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из: введения, 7 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 61 рисунком. Список

литературы содержит 108 источников, из них отечественных — 7, иностранных — 101.

Основное содержание диссертационного исследования

Во введении диссертантом представлена актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, приведены положения, выносимые на защиту, показано личное участие автора в получении результатов, внедрение результатов исследования и другие разделы согласно требованиям к оформлению диссертации.

В первой главе представлен обзор научной отечественной и зарубежной литературы в соответствии с темой диссертации. Глава написана простым языком, отражает глубокое знание автором проблемы менингококковой инфекции.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Разделы четко структурированы и дают полное представление о дизайне исследования. Объем использованных материалов исследования убедителен и достаточен для получения достоверных результатов. Используемые методы соответствуют поставленным задачам.

Главы собственных исследований (глава 3-7) соответствуют цели диссертационной работы и соотносятся с количеством поставленных задач.

В третьей главе описаны результаты ретроспективного анализа заболеваемости МИ на территории РФ за период 2010-2023 год. Автором установлено, что основной группой риска являются дети до 14 лет (89,5%) с наибольшей долей возрастной группы 0–4 года (75%). Показано, что в серогрупповой характеристике преобладали штаммы *Neisseria meningitidis* серогруппы В (24,1%). Показатель летальности при МИ составил 16,3%.

В четвертой главе диссертантом представлены данные за 2019 – 2023 гг. свидетельствующие о том, что В-генерализованная форма МИ регистрировалась преимущественно в Сибирском федеральном округе на долю которого приходилось 34,1%. В структуре заболевших В-генерализованной формы МИ преобладали дети 0-4 года (25,3%), из них дети до 1 года занимали 47,1%. Выявлено, что показатель летальности при В-МИ составил 29,2%. Продemonстрированные данные свидетельствуют о необходимости применения В-менингококковых вакцин на территории Российской Федерации.

Пятая глава посвящена определению генетической структуры российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis*. Выявлено преобладание различных вариантов генов в генетической структуре штаммов, циркулирующих на территории РФ, а именно: в вариабельном участке 1 белка PorA преобладал вариант 5-2 — 43%, в вариабельном участке 2 белка PorA преобладал вариант 10 — 43%, в гене белка FetA преобладал вариант F3-5 — 40%, среди сиквенс-типов преобладал сиквенс-тип 75 — 25% и 3349 — 10%, среди клональных комплексов преобладал клональный комплекс ST-1 complex — 56% и ST-11 complex — 13%. Среди штаммов менингококка серогруппы В выявлено преобладание различных вариантов генов, а именно: в вариабельном участке 1 белка PorA преобладал вариант 5-1 - 27% и 5-3 — 19%; в вариабельном участке 2 белка PorA преобладал вариант 2-16 — 19% и 16-4 — 13%, в гене белка FetA преобладал вариант F3-9 — 20% и F5-2 — 10%, среди сиквенс-типов преобладал сиквенс-тип ST 9300 — 8%, а среди клональных комплексов преобладал клональный комплекс - ST-complex 18 — 37%.

Шестая глава посвящена оценке степени покрытия В-менингококковыми вакцинами отечественных штаммов. Автором продемонстрирована возможность использования полногеномного секвенирования и индекса MenDeVar для оценки соответствия антигенного состава двух белковых вакцин против В-МИ циркулирующим в РФ штаммам

В-менингококка. Установлено, что вакцины Bexsero и Trumenba могли бы быть активны как минимум в отношении 39% и 37%, соответственно, российских штаммов менингококка серогруппы В. Результаты указывают на возможность их активного использования в РФ для иммунизации групп риска.

В седьмой главе даны обоснованные предложения по совершенствованию эпидемиологического надзора за В-генерализованной формой МИ, включая внедрение полногеномного секвенирования, использования индекса MenDeVar для оценки и сравнения антигенного состава штаммов возбудителя МИ, циркулирующего на территории России и входящих в состав вакцин против В-МИ.

В «Заключении» диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов, обосновывающих необходимость совершенствования и внедрения в практику здравоохранения системы эпидемиологического надзора за В-МИ. Раздел построен логично и убедительно.

К сожалению в работе встречаются некоторые неточности и досадные ошибки, отсутствует ошибка достоверности относительных показателей при стратификации результатов исследования по возрастам, территориям, регионам. Распределение ГФМИ по возрастным группам – дети 0-14 лет и взрослые не учитывало подростков 15-17 лет и текст не содержал объяснений. На наш взгляд использовалась излишняя детализация материала, таких как перечисление 56 субъектов Российской Федерации и т.д., что перегружает работу. Однако это не снижает значимости проведенных исследований.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и представлены на основании результатов выполненной работы. Выводы четко сформулированы и научно аргументированы, соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Диссертация содержит полный и доступный научный материал, по структуре и оформлению диссертационная работа соответствует предъявляемым требованиям к диссертациям.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, имеет четкую структуру, отражает основное содержание диссертационного исследования и раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по работе Чуриловой Н.С. нет. Оценивая диссертационную работу положительно, хотелось получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Какова, на Ваш взгляд перспектива применения В-МИ вакцины, если в практику здравоохранения будет внедрена поливалентная вакцина?
2. Позволяют ли Ваши результаты исследования прогнозировать изменения значимости разных серогрупп менингококка циркулирующих на территории Российской Федерации?
3. При введении в региональный календарь профилактических прививок В-МИ вакцины, как часто и на основе каких критериев его надо пересматривать?

Заключение

Диссертация Чуриловой Надежды Сергеевны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики менингококковой инфекции серогруппы В», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача совершенствования эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики в отношении В-МИ, что имеет существенное значение для эпидемиологии.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности

сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Чурилова Надежда Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2025 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

19.11.2025г

Официальный оппонент:

руководитель отдела эпидемиологии
ФБУН МНИИЭМ
им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук по
специальности
14.02.02 – «Эпидемиология»


Цвиркун Ольга Валентиновна

Подпись д.м.н., профессора О.В. Цвиркун заверяю:

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ
им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора
Кандидат биологических наук




Гудова Наталья Владимировна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
125212, Российская Федерация, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10.
Тел.: +7 (495) 452-18-09, e-mail: o.tsvirkun@gabrich.ru