ОТЗЫВ

официального оппонента - заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Лобзина Юрия Владимировича на диссертацию Дедкова Владимира Георгиевича, представленную в виде научного доклада на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Система молекулярно-эпидемиологического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы» по специальностям: 1.5.10. Вирусология и 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность избранной темы

Возбудители инфекционных болезней с эпидемическим потенциалом представляют биологические угрозы (опасности) для народонаселения всех стран. Это продемонстрировала пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождавшаяся высокими уровнями заболеваемости и смертности, огромным социально-экономическим ущербом и потребовавшая введения жестких ограничительных мер на государственных уровнях. В истории развития человечества известны эпидемии и пандемии, которые оказали глубокое влияние на демографию и экономику государств, развитие в них систем здравоохранения. Так, например, пандемии чумы в XIV веке, «испанского» гриппа в 1918-1920 гг. и холеры в XIX веке стали событиями, определившими целые эпохи. В их основе лежало быстрое распространение возбудителей чрезвычайно контагиозных и опасных инфекций в условиях ограниченных представлений о природе происхождения таких пандемий и эпидемий, а также отсутствие эффективных средств профилактики и лечения.

В современном мире глобализация, международные авиаперевозки, морские торговые маршруты, сухопутные транспортные сети и, в особенности, интенсивная миграция населения, существенно активизируют развитие эпидемического процесса. В этих условиях могут появляться и быстро распространяться возбудители опасных инфекционных заболеваний, что может приводить к резкому подъему заболеваемости населения, которая ранее не регистрировалась на территориях проживания людей.

Достаточно отметить, что в целом, в структуре причин смертности в мире на инфекционные болезни приходится около 18,8 %, но этот показатель имеет широкий диапазон значений: от 5 % для Европейских государств до 62 % для стран Африканского континента.

Особую озабоченность вызывают вирусы, обладающим эпидемическим потенциалом, к которым относятся возбудители болезней Эбола, Марбург, Ласса, коронавирусы (SARS, MERS и SARS-CoV-2), вирус оспы обезьян, арена- и буньявирусы, некоторые другие патогены. Проблему представляет возврат «забытых» инфекций, что обусловлено изменением климата, миграционными процессами среди населения, расширением ареалов источников инфекций и переносчиков возбудителей, в дикой природе и антропургических очагах. Потенциальная опасность возрождения натуральной оспы также сохраняется, так как на территориях Евразии, Центральной Африки и Южной Америки имеются природные очаги с патогенными ортопоксвирусами. Эти обстоятельства диктуют необходимость усовершенствования и трансформации эпидемиологического надзора, прежде всего, за счет использования геномных технологий изучения патогенов, изолированных из клинического материала от заболевших людей, а также вероятных источников и переносчиков возбудителей. При

этом важное значение имеет ускоренная дифференциальная лабораторная диагностика, предполагающая применение прямых методов выявления возбудителей, их антигенов или нуклеиновых кислот, а также непрямых методов, направленных на выявление специфических факторов гуморального и клеточного иммунитета.

Для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в нашей стране реализуется федеральный проект «Санитарный щит - безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)», в рамках которого разрабатываются и внедряются в практическую деятельность передовые технологии геномного эпидемиологического надзора и разрабатываются диагностические технологии (тест-системы за 4 дня) для обнаружения патогенных возбудителей, которые могут завозиться из неблагополучных в эпидемиологическом отношении стран. В области биологической безопасности отечественными учеными и исследователями проведено много научных исследований, в том числе в области разработки стратегии геномного эпидемиологического надзора, молекулярно-генетического мониторинга, создания национальной платформы агрегирования данных о геномах вирусов, а также биоиндикации возбудителей.

Докторская диссертационная работа в виде научного доклада Владимира Георгиевича Дедкова может быть признана актуальной в связи с тем, что она посвящена функционированию системы молекулярно-генетического мониторинга в условиях реагирования на возникающие биологические угрозы. В работе рассматриваются угрозы, связанные с вероятным завозом на территорию страны вирусов зоонозного происхождения с эпидемическим потенциалом, что имеет значение для системы биологической безопасности и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на теоретических разработках и обобщениях в области концепции «непрерывного» молекулярно-генетического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы. Основу диссертации составляют также данные практического применения собственных наработок автора в области молекулярной диагностики опасных вирусных инфекций. В названии диссертации фигурирует «Система непрерывного молекулярно-генетического мониторинга...», но фактически она не описана, а в заключении указывается «... концепция непрерывного молекулярно-генетического мониторинга...», что не является тождественным по смысловой нагрузке. Работа имеет логическое построение, заключающееся в описании составных частей концепции, однако не совсем понятным является «оперативность реагирования» на вновь возникающие биологические угрозы.

Пять положений, выносимых на защиту, в целом, отражают сущность диссертации, выполненных теоретических разработок и результатов исследований. В диссертации содержится восемь выводов, которые соответствуют поставленным задачам. Однако, выводы не подкреплены математико-статистическими значениями. Во втором выводе

указано, что созданные диагностические методики в формате ОТ-ПЦР-РВ соответствуют по своим аналитическим характеристикам «лучшим зарубежным аналогам», но в работе не приводятся соответствующие сравнительные результаты. Следует обратить внимание на недостаточное раскрытие молекулярно-генетической характеристики вирусов Эбола Заир, Парамушир, Вад Медани, бешенства, Дугбе, имеющей значение в развитии эпизоотического процесса с риском эпидемиологических проявлений среди людей.

Рекомендации адресованы научным учреждениям, занимающимся разработкой средств молекулярной диагностики, и научным учреждениям, участвующим в реализации Федерального проекта «Санитарный щит - безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)». В них содержатся направления реализации основных положений диссертации.

Достоверность и научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений обеспечена использованием современных методик молекулярно-генетических исследований и проведением биоинформатического анализа, а также возможностью повторения результатов в разных лабораториях, занимающихся изучением опасных вирусных инфекций зоонозного происхождения. Теоретические разработки авторов и некоторые выводы носят описательный характер, не подкреплены результатами математико-статистического анализа. В работе недостаточно описаны материалы и методы исследования, практически не представлены математико-статистические расчеты, что позволило бы полноценно оценить достоверность научных положений и сделанных выводов.

Научная новизна полученных результатов заключается в генетической расшифровке таких опасных возбудителей, как Эбола Заир (*Orthoebolavirus*), Крымской-Конго геморрагической лихорадки (*Orthonairovirus*), Нгари (*Orthobunyavirus*), а также вирусов Дугбе (*Orthonairovirus*), Парамушир (*Orthonairovirus*), Вад Медани (*Orbivirus*). Представлено генетическое разнообразие и показана способность множественной межсегментной внутривидовой реассортации вирусов Парамушир, Вад-Медани, Дугбе, Нгари.

Представлены алгоритм экстренной разработки диагностических систем в формате ОТ-ПЦР-РВ и подходы к использованию высокопроизводительного секвенирования для быстрого реагирования на возникающие биологические угрозы, связанные с вирусами зоонозного происхождения.

Показана схема и группировка лабораторного комплекса по функциональным направлениям для качественной работы специалистов в условиях действия биологических угроз, связанных с опасными вирусными инфекциями и при проведении исследований в природных очагах. Рассмотрена возможность применения ранее разработанной системы оценки эпидемического потенциала вновь выявляемых и редких агентов вирусной этиологии.

Материалы диссертации докладывались на 16 научных форумах, в т.ч. на международных конференциях. Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета ФБУН «Санкт-Петербургский научно - исследовательский институт

эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора 18 декабря 2024 г. В перечне публикаций автора по теме диссертации насчитывается 86 наименований, в т.ч. научные обзоры в виде статей - 3 (1 - зарубежный, 2 - отечественные), 52 статьи (40 - в зарубежных журналах, 12 - в отечественных журналах), 14 глав в монографиях (2 - в зарубежных, 12 - в отечественных), 17 патентов РФ.

Теоретическая значимость диссертационной работы в виде научного доклада определяется комплексным развитием концепции молекулярно-эпидемиологического мониторинга опасных вирусных инфекций. Получены данные о геномной характеристике редких опасных вирусов, что создает основу для изучения их филогенетических связей, особенностей изменчивости. Выявление способности сегментированных РНК- вирусов к множественной внутривидовой реассортации дополняет и уточняет современные представления об эволюции вирусов, позволяет прогнозировать возможные сценарии появления и распространения случаев заболеваний среди людей. Автором рассмотрена шкала оценки эпидемического потенциала, основанная на совокупности биологических и эпидемиологических характеристик.

Практическая значимость заключается в создании технологической платформы для реагирования на биологические угрозы, включающей разработку и внедрение диагностических тест-систем, модульных лабораторных комплексов, а также алгоритмов идентификации и оценки вирусных патогенов. Полученные результаты могут использоваться в профильных лабораториях и научных центрах. Депонирование полноразмерных геномов в международных базах данных расширяет возможности вирусологической сети, обеспечивая доступ к сведениям для разработки вакцин, совершенствования методов диагностики и прогнозирования. Разработанные методические подходы могут применяться при подготовке специалистов в области вирусологии и эпидемиологии, а также на кафедрах медицинских ВУЗов в системе до дипломного и последипломного образования.

Оценка структуры и оформления работы

Диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича включает введение, основное содержание (5 разделов), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список цитируемой литературы и список работ, опубликованных автором. Работа изложена на 126 страницах, содержит 18 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 184 источника.

Во *введении* представлены актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации автора по теме диссертации в виде научного доклада соответствие паспорту научной специальности, личный вклад соискателя, структура и объем работы. Подраздел методология и методы исследования описан кратко и не дает полного представления о том, как подготавливалась диссертация на стыке двух научных специальностей с характеристикой соответствующих методов исследования.

В основном содержании диссертации в *разделе 1* предусмотрены материалы и методы исследования. В таблице 1 приведен перечень из 33 вирусов, использованных для

оценки специфичности. Показано как происходило наращивание вируса Вад Медани в культуре и выделение РНК, создание положительных контрольных образцов вирусов родов Эбола и Марбург, а также SARS-CoV-2, осуществлялась пробоподготовка для секвенирования вируса de novo и высокопроизводительное секвенирование, анализ полученных последовательностей.

Концепция научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы представленная в *разделе 2* основного содержания работы включает описание его схемы и 8-ми так называемых «активных» групп (синтез олигонуклеотидов, секвенирование по Сэнгеру, молекулярное клонирование, высокопроизводительное секвенирование, молекулярная генетика, молекулярная диагностика, экспрессия и очистка белков, иммунохроматографический анализ). Неясно, в чем же заключаются положения концепции представленного комплекса, т.к. приведенное описание позволяет оценить преимущественно диагностическую составляющую молекулярно-генетического мониторинга, которая достаточно хорошо известна и реализуется в лабораториях.

В *разделе 3* основного содержания диссертации представлена схема алгоритма экстренной разработки средств молекулярной детекции патогенных микроорганизмов, но она не описана, что не позволяет оценить, на основе чего разрабатывался данный алгоритм. Например, каким образом проводится выбор ферментной базы и синтезировались олигонуклеотиды? Далее по тексту работы приведены методики в формате ОТ-ПЦР-РВ для выявления генетических маркеров вируса Эбола Заир, филовирусов Эбола и Марбург, коронавируса SARS-CoV-2.

Подходы к изучению разнообразия и экологии вирусов позвоночных, обладающих эпидемическим потенциалом, содержатся в *разделе 4* основного содержания диссертации в виде научного доклада. Они включают родоспецифическую ПЦР- диагностику, создание панелей праймеров для полногеномного секвенирования вирусных геномов (на примере филогенетического анализа вирусов кори, Эбола и Зика). Отдельно рассматриваются применение методов амплификации для идентификации и полногеномного секвенирования вирусных геномов (двух изолятов вируса Эбола Заир из коллекции образцов, полученных из Республики Гвинея в 2014-2015 гг.), секвенирования полных геномов вируса Парамушир из клещей вида *Ixodes uria*, собранных на острове Тюлений, вируса Вад Медани из клещей Dermacentor nuttalli, собранных в Республике Тыва. Внимания заслуживает диагностика двух случаев бешенства у людей методом высокопроизводительного секвенирования.

В *разделе 5* основного содержания диссертации в виде научного доклада приводится разработка критериев оценки эпидемического потенциала возбудителей. Для этого был определен ряд показателей (с оценкой от 1 до 5 баллов), разделенных на три группы в зависимости от эпидемиологического риска, связанного с источником инфекции, механизмом передачи возбудителя и восприимчивым макроорганизмом.

В коротком *заключении* (на одной странице) содержится информация о концепции непрерывного молекулярно-генетического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы, в которую входят четыре элемента:

- модульный научно-исследовательский комплекс своевременно реагирования

на биологические угрозы;

- наличие алгоритма экстренной разработки средств молекулярной детекции патогенных микроорганизмов;
- организация систематических исследований разнообразия и вирусов позвоночных, обладающих эпидемическим потенциалом;
- наличие критериев оценки потенциальной опасности существующих и вновь выявляемых вирусных агентов.

В рамках концепции были разработаны и внедрены в практику набор реагентов в формате ОТ-ПЦР-РВ для выявления генетических маркеров вируса Эбола Заир (EBOV-(Zaire)-Fl) и наборы реагентов в формате ОТ-ПЦР-РВ для выявления генетических маркеров филовирусов Эбола и Марбург (FiloA-Fl и FiloB-Fl), а также вируса SARS-CoV-2 и 19 наборов реагентов для диагностики других вирусных инфекций.

В ходе ознакомления с диссертацией возникли также вопросы, которые предлагается обсудить в ходе дискуссии на заседании диссертационного совета:

1. Что автор подразумевает под «непрерывным молекулярно-генетическим мониторингом» и как эта «непрерывность» реально реализуется в системе обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации? Система молекулярно-генетического мониторинга была ли создана ранее или это разработана новая система? Каковы экономические затраты на проведение такого мониторинга?
2. В диссертации практически отсутствуют сведения о заболеваемости, которая является предметной областью эпидемиологии, в частности, относительно опасных вирусных заболеваний. С чем это связано? Каким образом оценивалась эффективность применения разработанных лабораторных исследований (точность, надежность, информативность)?
3. Каковы заложены силы и средства (персонал, лаборатории, материально-техническое оснащение) для обеспечения функционирования модульного научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы? Какова финансово-экономическая затратность работы такого комплекса, например, при годовом режиме деятельности?
4. Почему диссертация написана автором в описательном варианте без привлечения соответствующего математико-статистического инструментария?
5. Непонятно, почему вирус Эбола Заир (EBOV) обладает средним эпидемическим потенциалом?

Заключение.

Диссертация в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича на тему: «Система молекулярно-эпидемиологического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы», представленная по специальностям 1.5.10. Вирусология (медицинские науки) и 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) может быть признана научно-квалификационной работой, в которой изложены новые технологические решения для осуществления молекулярно-генетического мониторинга опасных вирусных инфекций при возникающих

биологических угрозах, что имеет значение для системы биологической безопасности страны и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Диссертация в виде научного доклада соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382 с изменениями от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Дедков Владимир Георгиевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.10. Вирусология (медицинские науки) и 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Почетный Президент Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»
Заслуженный деятель науки Российской Федерации
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Электронная почта: dnkcib@niidi.ru
Телефон: +7 (812) 234-60-04

Лобзин Юрий Владимирович

«20» ноября 2025 года.

Подпись заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Лобзина Юрия Владимировича заверяю

Ученый секретарь Волжанин В.М.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9