

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, профессора, доктора медицинских наук, Михайлова Михаила Ивановича на диссертационную работу в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича на тему: «Система молекулярно-эпидемиологического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы исследования

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений.

Феномен глобализации, т.е. растущий и все более свободный поток информации, товаров, капитала и людей через политические и географические границы, позволяет быстро распространяться инфекционным заболеваниям, как новым, так и известным, по всему миру. Распространение болезней в глобальных географических масштабах – явление характерное для всей истории человечества. Примерами таких болезней являются чума, холера, сифилис, грипп различных типов и другие заболевания.

Важнейшими факторами, усиливающими эпидемиологическую и социально-экономическую значимость инфекционных болезней, являются тенденции развития хозяйственной деятельности человека, которые характеризуются усиленным воздействием на окружающую среду вредных факторов промышленного производства и биологических отходов жизнедеятельности человека и сельскохозяйственных животных.

Оперативная дифференциальная лабораторная диагностика инфекционных заболеваний позволяет принимать адекватные, экономически целесообразные меры по предотвращению распространения инфекции. Об эффективности проводимых в Российской Федерации работ в этом направлении свидетельствуют примеры успешного мониторинга и предотвращения распространения завозимых из-за рубежа возбудителей инфекций, таких как холера, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), грипп А H5N1, грипп А H1N1 и др. Однако, с учетом современных реалий, назрела необходимость дальнейшего развития

системы эпидемиологического надзора, в том числе в части выявления редких и новых патогенов, обладающих эпидемическим потенциалом.

Работа, выполненная Дедковым Владимиром Георгиевичем, является масштабным исследованием, направленным на создание Национальной системы молекулярно-генетического мониторинга с целью оперативного реагирования на вновь возникающие угрозы, и представляется весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна

В результате многолетних исследований автором получены 15 полногеномных последовательностей опасных вирусов Эбола Заир (*Orthoebolavirus*), Крымской-Конго геморрагической лихорадки (*Orthonairovirus*), Нгари (*Orthobunyavirus*), а также вирусов Дугбе (*Orthonairovirus*), Парамушир (*Orthonairovirus*), Вад Медани (*Orbivirus*) – потенциальных возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных. Автором оценено генетическое разнообразие вирусов Парамушир, Вад Медани, Дугбе, Нгари и механизмы его формирования. Следует отметить, что автор впервые показал способность множественной межсегментной внутривидовой реассортации вирусов Парамушир, Вад-Медани, Дугбе, Нгари. Кроме того, автором разработана концепция модульного научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы, создан алгоритм экстренной разработки диагностических систем в формате ОТ-ПЦР-РВ, разработаны подходы использования высокопроизводительного секвенирования для оперативной расшифровки этиологии инфекционных заболеваний, а также для рутинного генетического мониторинга. На основании полученного опыта изучения редких вирусов автором предложена система оценки эпидемической опасности вновь выявляемых и редких инфекционных агентов вирусной этиологии.

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

Достоверность результатов диссертационной работы в виде научного доклада Дедкова В.Г. не вызывает сомнений и обеспечивается проведением

исследовательских работ с использованием новейших методологических подходов, базирующихся на анализе современной научной литературы; использованием широкого спектра современных вирусологических и молекулярных методов исследования, биоинформатических алгоритмов и международных веб-платформ.

Автором были в полной мере решены поставленные задачи, соответствующие поставленной цели, что отражено в обоснованных выводах исследования. Полученные результаты согласуются с современной научной литературой в данной области, что также свидетельствует о достоверности полученных результатов. Представленные в диссертационной работе в виде научного доклада научные положения, выводы и практические рекомендации четко и ясно сформулированы, логически вытекают из результатов исследований, проведенных автором.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором разработаны молекулярно-диагностические методики для выявления генетических маркеров вирусов рода Эбола и рода Марбург, вируса Ласса, вируса Луйо, вируса клещевого энцефалита, коронавируса SARS-CoV-2, вируса оспы обезьян, нового вакцинного штамма (nOPV2) типа 2 вируса полиомиелита, вируса кори, вируса Нипах, вируса тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (SFTSV), вируса Хунин, вируса Хендра, вируса Гуанарито, вируса Мачупо, вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки.

Автором депонированы в международную базу GenBank NCBI 2 нуклеотидные последовательности вируса ортонайровируса Парамушир, 1 последовательность орбивируса Вад Медани, 2 последовательности вирусов бешенства, 2 последовательности ортобуньявируса Нгари, 2 последовательности ортонайровируса Дугбе, 2 последовательности вируса Эбола Заир, разработана методика высокопроизводительного секвенирования вирусов Эбола Заир, Парамушир, Дугбе.

Диссертационная работа имеет большую практическую значимость для совершенствования лабораторной диагностики, поскольку разработанные автором молекулярно-диагностические методики послужили основой для создания диагностических наборов АмплиСенс® EBOV-Zaire-Fl, АмплиСенс® FiloA-screen-Fl, АмплиСенс® FiloB-screen-Fl, АмплиСенс® RABV-Fl, АмплиСенс® LASV-Fl, COVID-19Amp, nOPV2-AmpPS, MPX-AmpPS, MV-AmpPS, NIPV-AmpPS, HENV-AmpPS.

Созданные автором диагностические системы, используются в практике эпидемиологического надзора в Российской Федерации и за рубежом.

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Результаты исследований доложены и обсуждены на 16 конгрессах и конференциях международного и всероссийского уровней. Основное содержание работы достаточно полно отражено в 72 научных работах, из них статей, опубликованных в Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора наук, кандидата наук (Перечень ВАК), а также индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus – 52, получено патентов на изобретение РФ – 17, научных обзоров – 3 и глав монографий – 14.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации в виде научного доклада

Автор качественно оформил и проиллюстрировал свою диссертацию с учетом современных требований. Работа содержит все необходимые разделы. Диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова В.Г. изложена на 126 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список цитируемой литературы и список собственных публикаций. Диссертация в виде научного доклада содержит 18 таблиц и проиллюстрирована 23 рисунками. В списке

литературы приведены 184 источника. Более половины источников опубликованы в последние 5 лет.

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность исследования и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту, описан личный вклад автора в выполнение исследования, обоснована достоверность результатов.

В Главе 1 подробно описаны использованные в работе методики проведенных исследований – вирусологические, молекулярно-биологические, биоинформатические, а также программное обеспечение и веб-платформы, использованные в работе. Показан объем исследований, проведенных на различных этапах работы. Материалы этого подраздела показывают широкий диапазон современных экспериментальных методик, освоенных автором диссертации.

Глава 2 посвящена описанию концепции научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы.

Во второй главе также приведен перечень подразделений, необходимых для формирования научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы, и их функционал.

В Главе 3 автором представлен алгоритм экстренной разработки средств молекулярной детекции патогенных микроорганизмов. Описаны примеры успешного применения алгоритма для оперативной разработки диагностических систем в формате ОТ-ПЦР в реальном времени, способных выявлять генетические маркеры опасных патогенов вирусной этиологии.

В Главе 4 автор приводит описание подходов к изучению разнообразия и экологии вирусов позвоночных, обладающих эпидемическим потенциалом.

Диссертант оптимизировал подходы к поиску новых вирусов, за счет сочетания методов родоспецифической мультиплексной ПЦР и методов высокопроизводительного секвенирования, а также за счет создания мультиплексных панелей праймеров для полногеномного секвенирования редких

вирусов. На основе этих подходов автор охарактеризовал опасные и редкие вирусы, такие как вирусы Эбола, бешенства, Нгари, Дугбе, Парамушир, Вад Медани. Автором впервые показана множественная межсегментная реассортация вирусов Парамушир, Дугбе, Вад Медани.

В Главе 5 изложена методика оценки эпидемического потенциала редких и вновь выявляемых вирусов. В рамках предложенной автором системы количественной оценки эпидемического потенциала был определен ряд показателей, разделенных на три группы по опасности каждого из элементарных звеньев эпидемического процесса в рамках существующих представлений об эпидемиологическом риске: опасности источника возбудителя инфекции, опасности механизма передачи и опасности восприимчивости макроорганизма. В рамках каждой группы обозначено по 4 показателя, в каждый из которых включены факторы, ранжированные по шкале от 1 до 5, в соответствии со значимостью с точки зрения реализации эпидемиологического риска.

В разделе «Обсуждение результатов» автор продемонстрировала способность к вдумчивому и глубокому сравнительному анализу собственных результатов исследования и данных литературных источников. Структура и логика изложения материалов диссертации в виде научного доклада выглядят достаточно обоснованными в контексте раскрытия поставленной цели и задач исследования. Работа написана логично, доказательно, ясным и строгим научным языком. Выводы диссертационного исследования в форме научного доклада Дедкова В.Г. логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Диссертация в виде научного доклада представляет интерес не только для научного сообщества, но и для врачей-вирусологов, а также для специалистов эпидемиологической службы.

В разделе «Практические рекомендации» дано шесть предложений по совершенствованию молекулярно-генетического мониторинга известных и вновь открываемых инфекционных агентов вирусной природы.

Определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Таким образом, диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича является завершенным научным исследованием, обладающим научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Соответствие специальности

По тематике, методам исследования, предложенным научным положениям и выводам диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова В.Г. соответствует паспортам специальностей научных работ 1.5.10. Вирусология (медицинские науки) пунктам: 4 – «Молекулярная биология вирусов, структурно-функциональная биология вирусных белков. Структура и экспрессия вирусных геномов. Эволюция вирусов и их разнообразие. Генетика и геномика вирусов. Популяционная генетика», 6 - «Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме», 8 – «Проблемы экологии вирусов, их географического распространения, эпидемиологии и путей распространения вирусных инфекций, изучение путей передачи вирусов, их носительства, выявление естественных хозяев», 10 – «Разработка мер предупреждения, диагностики и лечения вирусных заболеваний, совершенствование лабораторной диагностики, терапии, и иммунопрофилактики вирусных инфекций, проблемы санитарной вирусологии» и 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) пунктам: 5 – «Разработка и совершенствование систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга, предэпидемической диагностики для эффективного управления заболеваемостью и сохранения здоровья населения», 6 – «Разработка новых противоэпидемических организационных форм управления заболеваемостью для снижения потерь здоровья населения», 8 – «Разработка и усовершенствование мероприятий при чрезвычайных ситуациях».

Вопросы к автору:

1. В диссертационной работе в виде научного доклада представлена концепция научно-исследовательского комплекса своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы. Сколько, по мнению автора,

подобных комплексов целесообразно создать в Российской Федерации для эффективного противодействия возникающим угрозам биологического характера?

2. На рисунке 14 представлено филогенетическое древо, построенное по полным геномам вируса Эбола Заир. Вы в своей диссертации утверждаете, что штамм вируса, вызвавший эпидемию 2013-2015 годов не несет следов искусственного вмешательства. Прокомментируйте, пожалуйста, данное утверждение более подробно.

3. Вами предложены критерии оценки эпидемического потенциала вирусов, характеризующихся природной очаговостью. Как Вы считаете, возможно ли применение данных критериев к антропонозам вирусной этиологии?

Заключение

Диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича на тему: «Система молекулярно-эпидемиологического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы совершенствования молекулярно-эпидемиологического мониторинга редких и вновь выявляемых инфекционных агентов вирусной этиологии.

Диссертационная работа в виде научного доклада Владимира Георгиевича Дедкова, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.2.2. Эпидемиология по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований 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, ученой степени кандидата наук, а ее автор Владимир Георгиевич Дедков заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.2.2. Эпидемиология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
E-mail: michmich2@yandex.ru
тел.: 8 926 866 10 08

Михайлов Михаил Иванович

Подпись академика РАН, профессора, доктора медицинских наук
Михайлова Михаила Ивановича заверяю.

Ученый секретарь ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
кандидат медицинских наук



Никитина Татьяна Станиславовна

«17» октябрь 2025г.