ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Руденко Ларисы Георгиевны 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

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.

К настоящему времени за рубежом и в Российской Федерации проводятся многочисленные исследования в области изучения разнообразия вирусов, их потенциальных резервуаров и вероятных переносчиков. В то же время недостаточно изучена патогенность вновь выявляемых вирусов, и их способность вызывать заболевания человека и животных.

Санитарно-эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями включает систему методов и средств их лабораторной диагностики. Быстрое и точное выявление и характеристика возбудителя инфекционных заболеваний - определяющий фактор для своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Современная лабораторная диагностика инфекционных заболеваний основана на использовании прямых методов выявления возбудителей, их антигенов или нуклеиновых кислот, а также непрямых методов, направленных на выявление специфических факторов гуморального и клеточного иммунитета к патогену. В ряде случаев сходные по первоначальной симптоматике, но существенно различающиеся по смертности и тяжести течения, инфекционные болезни, вызываются разными инфекционными агентами. Часто возникает необходимость исключения патологических аллергических состояний, сходных по клиническим проявлениям с некоторыми инфекционными заболеваниями.

В эпидемиологическом смысле чрезвычайно высокую опасность представляют собой вирусные инфекции, относящиеся к I группе патогенности и вызывающие высокую летальность: возбудители натуральной оспы, геморрагических лихорадок Марбург, Эбола, Ласса, аргентинской (вирус Хунин),

боливийской (вирус Мачупо) и др. Данные патогены хотя и не циркулируют на территории Российской Федерации, но могут быть завезены как гражданами нашей страны после посещения эндемичных регионов, так и гражданами государств Африки и Южной Америки, прибывающих в нашу страну на учебу или с прочими целями.

Следует иметь в виду, что возросшая мобильность и активная хозяйственная деятельность населения в сочетании с отсутствием настороженности в отношении возникновения вспышек инфекционных заболеваний может приводить к возникновению эпидемий особо опасных инфекционных заболеваний.

Все вышесказанное требует пересмотра существующей системы эпидемиологического надзора, в том числе и в части, связанной с молекулярно-генетическим мониторингом циркулирующих на территории Российской Федерации вирусов позвоночных.

В этих условиях актуальной задачей является разработка и внедрение в практику Национальной системы молекулярно-генетического мониторинга. В связи с чем диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича, направленная на создание системы непрерывного молекулярно-генетического мониторинга для оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы, является актуальной и своевременной.

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

Исследования, проведенные в течение многих лет, позволили автору получить 15 полногеномных последовательностей опасных вирусов Эбола Заир (Orthoebolavirus), Крымской-Конго геморрагической лихорадки (Orthonairovirus), Нгари (Orthobunyavirus), Дугбе (Orthonairovirus), Парамушир (Orthonairovirus), Вад Медани (Orbivirus), которые могут вызывать инфекционные заболевания у человека и животных. Автор проанализировал генетическое разнообразие вирусов Парамушир, Вад Медани, Дугбе, Нгари и механизмы его формирования.

Автор впервые продемонстрировал возможность множественной внутривидовой реассортации вирусов Парамушир, Вад-Медани, Дугбе, Нгари, что является значимым достижением. В его работе представлена новая концепция научно-исследовательского комплекса для оперативного реагирования на биологические угрозы. Также был разработан алгоритм экстренной разработки диагностических систем в формате ОТ-ПЦР-РВ. Также автором были предложены подходы использования высокопроизводительного секвенирования для оперативной расшифровки этиологии инфекционных заболеваний и для рутинного генетического мониторинга. Автор предложил систему оценки эпидемической опасности вновь выявляемых и редких инфекционных агентов вирусной этиологии на основе своего опыта изучения редких вирусов.

Автором впервые на территории Российской Федерации выявлена циркуляция вируса Вад Медани, и показана его множественная межсегментная реассортация.

Следует отметить, что работа проведена с использованием современных молекулярно-генетических методов и на высоком методологическом уровне.

Научные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенной работы, полностью обоснованы наиболее значимыми результатами, полученными в ходе исследования. Сформулированная цель исследования достигнута решением поставленных задач, что аргументировано в выводах диссертации. Практические рекомендации логически следуют из полученных автором результатов и выводов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что автором разработаны методики полногеномного секвенирования вирусов Эбола Заир, ортонайровирусов Парамушир и Дугбе. Предложенный автором алгоритм оперативной разработки средств молекулярной диагностики вирусов позволил создать молекулярно-диагностические методики для выявления генетических маркеров филовирусов рода Эбола и Марбург, аренавирусов Ласса, Луйо, Хунин, Гуанарито, Мачупо, а также 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 Крымской-Конго геморрагической лихорадки.

Автором депонированы в международную базу GenBank NCBI полногеномные нуклеотидные последовательности 2-х изолятов ортонайровируса Парамушир, 1-го изолята орбивируса Вад Медани, 2-х изолятов вируса бешенства, 2-х изолятов ортобуньявируса Нгари, 2-х изолятов ортонайровируса Дугбе, 2-х изолятов вируса Эбола Заир.

Диссертационная работа в виде научного доклада имеет большую практическую значимость с точки зрения совершенствования эпидемиологического надзора и диагностики инфекционных заболеваний, так как разработанные автором молекулярные методики послужили основой для создания диагностических тест-систем в формате ОТ-ПЦР в реальном времени 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 тест-системы нашли свое применение в практике эпидемиологического надзора в Российской Федерации и за рубежом.

Диссертационная работа Дедкова В.Г. имеет дальнейшую перспективу развития для разработки систем диагностики бактериальных инфекций, грибов и простейших.

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным размерами выборки и большим объемом исследования, адекватностью выбранных современных культуральных и молекулярно-генетических методов, использованием современного сертифицированного оборудования и материалов. Анализ данных молекулярно-генетических исследований проводился с использованием адекватного программного обеспечения и международных биоинформатических веб-платформ, с привлечением при необходимости соответствующих специалистов. Методы статистического анализа соответствовали дизайну исследования. Полученные автором данные согласуются с современными научными представлениями по исследуемой теме. Результаты диссертационного исследования 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, научных обзоров – 3, получено 17 патентов на изобретение РФ. Кроме того, автором опубликовано 14 глав монографий.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации в виде научного доклада

Диссертационная работа Дедкова Владимира Георгиевича включает введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список цитируемой литературы и список собственных публикаций. Работа изложена на 126 страницах, содержит 18 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 184 источника. Более половины источников опубликованы в последние 5 лет.

Во введении соискатель привел обоснование актуальности темы исследования, указал степень разработки направления, сформулировал цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе подробно изложены используемые в работе материалы и методы исследования. Этот раздел производит благоприятное впечатление по объему и содержанию, свидетельствует о том, что исследование выполнялось с использованием современных вирусологических, молекулярно-генетических, биоинформатических методов. В работе также использовано программное обеспечение и веб-платформы. Представлен объем проведенных исследований на различных этапах.

Автор в третьей главе представляет алгоритм экстренной разработки средств молекулярной детекции патогенных микроорганизмов, а также описывает успешные примеры его применения для оперативного создания диагностических систем в формате ОТ-ПЦР в реальном времени. Эти системы способны обнаруживать генетические маркеры опасных патогенов вирусной природы. Вторая глава содержит описание концепции научно-исследовательского комплекса, предназначенного для своевременного реагирования на биологические угрозы инфекционной природы, а также перечень необходимых подразделений и их функционал.

В разделе 4 исследования приводится анализ разнообразия и экологии вирусов позвоночных с выраженным эпидемическим потенциалом. Диссертант улучшил методы поиска новых вирусов, объединив методы мультиплексной ПЦР и высокопроизводительного секвенирования, а также разработав мультиплексные панели праймеров для полногеномного секвенирования редких вирусов. На основе этих подходов были охарактеризованы опасные и малоизученные вирусы, включая вирусы Эбола, бешенства, Нгари, Дугбе, Парамушир и Вад Медани. Автор впервые продемонстрировал множественную межсегментную реассортацию вирусов Парамушир, Дугбе и Вад Медани.

В разделе 5 описывается методика оценки потенциала эпидемий редких и новых вирусов. Автором разработаны критерии оценки эпидемического потенциала с суммарным учетом различных показателей, включающих опасность источника, восприимчивость микроорганизма, способность возбудителя к формированию эпидемического процесса в количественном выражении.

В целом, в каждом разделе, автор продемонстрировал способность к глубокому и вдумчивому анализу своих исследовательских результатов и литературных источников. Структура и логика изложения материалов диссертации в виде научного доклада оказались весьма обоснованными в рамках достижения целей и задач исследования. Работа написана четко, убедительно, с использованием понятного и строгого научного языка. Выводы, представленные в научном докладе В.Г. Дедкова, сформулированные по результатам работ, в полной мере соответствуют полученным в ходе выполнения исследования экспериментальным данным.

Важность диссертации в форме научного доклада простирается не только на научное сообщество, но и на врачей-вирусологов и специалистов эпидемиологической службы. В разделе «Практические рекомендации» содержатся шесть предложений о совершенствовании молекулярно-генетического мониторинга известных и только что обнаруженных инфекционных агентов вирусного происхождения. Были определены перспективы для дальнейшего развития темы. Таким образом, диссертационная работа в виде научного доклада Владимира Георгиевича Дедкова представляет собой завершенное научное исследование, которое обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Соответствие специальности

По направленности исследования и использованным в работе методам, представленным положениям и выводам диссертационная работа в виде научного доклада Дедкова Владимира Георгиевича 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».

При ознакомлении с материалами исследования возникли следующие **замечания и вопросы:**

1. Не совсем удачная формулировка положений, выносимых на защиту. Они сформулированы в большей части как выводы.
2. В разделе «Введение» указано, что с 2019 г. и по настоящее время

продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, обусловленной вирусом SARS-COV-2. В соответствии с определением ВОЗ (2024, COVID-19 Global Risk Assesment) коронавирус в настоящее время является одним из циркулирующих респираторных патогенов.

3. Также сказано, что «Ситуация осложняется тем, что вирус продолжает активно изменяться, что позволяет ему ускользать от постинфекционного и поствакцинального иммунитета». Имеющиеся результаты различных исследований показали, что высокий уровень популяционного иммунитета, достигнутый после перенесенной инфекции или вакцинации, значительно снизил вирулентность вновь появляющихся вариантов коронавируса.

Вопрос:

1.Какие, по Вашему мнению, следующие группы вирусов должны быть включены в Национальную систему молекулярно-генетического мониторинга?

Приведенные выше замечания и вопросы носят частный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

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 научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена проблема совершенствования молекулярно-генетического мониторинга редких и вновь появляющихся вирусов, связанных с риском возникновения и распространения новых инфекционных заболеваний, имеющая важное значение для медицинской вирусологии и эпидемиологии.

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.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (В соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020 г. (ред. от 01.03.2024 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 24.1.255.01

Официальный оппонент
Главный научный сотрудник отдела вирусологии и
иммунологии имени академика РАМН А.А. Смородинцева
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Заслуженный деятель науки РФ, профессор,
доктор медицинских наук
e-mail: vaccine@mail.ru
тел.: +7 (812) 234-68-68

Руденко Лариса Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Руденко Ларисы Георгиевны заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12Д
кандидат медицинских наук, доцент

Углева Елена Михайловна

18.11.2025 г.