

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ковалева Евгения Владимировича «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 - Эпидемиология

Неполиомиелитная энтеровирусная инфекция (НПЭВИ) одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения многих стран мира. В ряде регионов нашей страны также регистрируются не только спорадические случаи НПЭВИ, но и вспышки с вовлечением в эпидемический процесс большого количества заболевших. Многообразие клинических форм – от бессимптомного «здорового» носительства до клинически манифестных форм инфекции с развитием менингита и ромбэнцефалита, несвоевременная диагностика заболевания обуславливают поддержание эпидемического процесса данной инфекции.

Несмотря на большой поток научной информации, касающейся различных теоретических аспектов НПЭВИ, многие факторы, определяющие риски развития эпидемического процесса, остаются недостаточно изученными.

В научной литературе отсутствуют убедительные данные о роли миграционной активности населения, природно-климатических и социально-экономических факторов в развитии эпидемического процесса при НПЭВИ.

Неизученной остается и значимость генетических вариантов неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) в формировании эпидемического неблагополучия на той или иной территории.

В свете вышеизложенного тема диссертационной работы Е.В. Ковалева, посвященная оценке эпидемиологических и социально-

экономических факторов в распространении НПЭВИ, представляется **актуальной**.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора по проблеме «Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика инфекционных болезней».

Научная повизна диссертационной работы Е.В. Ковалева определяется полученными новыми знаниями о закономерностях эпидемического процесса НПЭВИ на территории Ростовской области в период 2006-2022 гг. на основе молекулярно-генетических методов исследования (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ). Генотип НПЭВ определялся путем сравнения полученной последовательности с имеющимися в банке генетических последовательностей GenBank (NCBI) последовательностями прототипных НПЭВ. Для проведения филогенетического анализа использовался метод «ближайших соседей» с помощью программы MEGA, v.5.2. Автором получены убедительные доказательства связи эпидемической вспышки НПЭВИ 2013 года с энтеровирусом 71-го типа, завезенным на территорию Ростовской области из Китая.

К числу новых важных результатов диссертационного исследования следует отнести и установленную автором продолжающуюся на территории Ростовской области активную циркуляцию вирусов Коксаки А4,6,16; Коксаки В4,5; ЕСНО 11. На основании результатов фрагментного секвенирования выделенных штаммов Е.В. Ковалев установил широкий спектр НПЭВ и выраженное разнообразие их генетических характеристик.

Диссертантом разработаны также деконтаминационные растворы (ДКР-1 и ДКР-2), обладающие выраженным вирулицидным действием. Продемонстрирована их более высокая эффективность в сравнении с другими коммерческими аналогами. Показано, что при 30-минутном воздействии указанных растворов полная деградация генома НПЭВ в

ректальных мазках регистрируется в 100% случаев, а в нативном материале – 42,9%. Получен патент на «Способ удаления РНК энтеровируса в биологическом материале с помощью деконтаминационных растворов» (№2810593 с приоритетом от 01.12.2022 г.).

Автором получены доказательства формирования стойких вирусобактериальных ассоциаций у больных ИППЭВИ, что подтверждено высокой частотой обнаружения в мазках из ротоглотки и носоглотки *S. Pneumoniae* со сходными масс-спектрометрическими профилями.

Большой интерес вызывают также данные автора о взаимосвязи природно-климатических факторов Ростовской области с показателями заболеваемости ИППЭВИ. Показано, что повышение среднемесячных температур (СМТ) воздуха до аномальных цифр сопровождается ростом заболеваемости ИППЭВИ. Выявлена также взаимосвязь между возникновением крупных вспышек ИППЭВИ и увеличением взаимного туристического потока из стран Азиатско-Тихоокеанского региона в Россию.

Практическая значимость. Высокая научная ценность диссертационной работы Е.В. Ковалева сопряжена и с высокой практической значимостью работы. В результате проведенных исследований автором разработана научно-обоснованная региональная программа противоэпидемических и профилактических мероприятий, важным итогом реализации которой, явилось снижение уровня заболеваемости ИППЭВИ более, чем в 10 раз.

Ряд положений диссертации были использованы при разработке СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний» в п.2611 «Появление в структуре циркулирующих ИППЭВ новых серовариантов с высоким эпидемическим потенциалом, ранее не встречавшихся на данной территории».

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская

государственная академия» Минобрнауки России (г. Черкесск). Этим, однако, не ограничиваются возможности использования результатов проведенных исследований. Они также могут представлять значительный интерес для руководителей органов и организаций Роспотребнадзора, и, конечно, для врачей-эпидемиологов и инфекционистов.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа имеет завершенный характер, поставленные в ней задачи полностью решены, выводы четко сформулированы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Даны практические рекомендации.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 247 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список литературы, включающий 188 отечественных и 98 зарубежных источников.

В обзоре литературы приведены современные данные, касающиеся особенностей эпидемического процесса НПЭВИ в различных регионах России. Уделено большое внимание анализу миграционной активности населения и возможной связи, текущей и прогнозируемой эпидситуации по НПЭВИ с глобальными изменениями климата. Диссертант четко определяет направления дальнейших исследований в этой области, направленных на углубленное изучение генетических характеристик циркулирующих штаммов НПЭВ и их мутационной изменчивости.

В главе II «Материалы и методы» представлена методология проведенных исследований с характеристикой используемых методов – эпидемиологический, масс-спектрометрия, комплекс молекулярно-биологических исследований, включая секвенирование и филогенетический анализ. Эти методы следует признать современными, информативными и адекватными поставленным целям и задачам.

Результаты анализа собственных данных изложены в 3-5 главах.

Глава 3 «Эпидемиологическая ситуация по неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области в период 2006-2022 гг.» включает 3 раздела. В первой части главы представлены результаты анализа динамики заболеваемости НПЭВИ в Ростовской области в периоды 2006-2012 гг. и 2014-2022 гг. Дана характеристика эпидемической ситуации в регионе исследования по ИПЭВИ, с определением интенсивности и условий формирования эпидемического процесса с учетом спектра и структуры генетических вариантов НПЭВ в анализируемый период. Доказано, что появление новых случаев и групповых заболеваний НПЭВИ в Ростовской области было обусловлено активной циркуляцией эпидемически значимых неполиомиелитных энтеровирусов: ЕСНО 30, ЕСНО 7, ЕСНО 6 в период с 2006-2012 гг.; Коксаки А6, Коксаки А16, Коксаки В5, ЕСНО 30, ЕСНО 11 - в период 2014-2022 гг. Во втором разделе автор представил данные санитарно-вирусологического мониторинга возбудителей НПЭВИ в Ростовской области. Отмечено, что во все годы наблюдения количество изолятов, выделенных в пробах сточной воды было значительно меньше, а их спектр менее разнообразен по сравнению с клиническим материалом. В третьей части главы доказана роль природно-климатических и миграционных факторов в эпидемическом процессе НПЭВИ в Ростовской области. Автором выявлена прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости НПЭВИ в Ростовской области и числом трансграничных поездок из Китая в Россию.

В главе 4 диссертации «Особенности эпидемического процесса неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области в 2013 году» глубокому анализу подвергнута эпидемическая вспышка НПЭВИ в Ростовской области в 2013 году с учетом изучения клинических особенностей заболевания и биологических особенностей возбудителя. Установлено, что рост заболеваемости НПЭВИ на изучаемой территории в 2013 г. был связан с появлением и распространением нового, не регистрировавшегося ранее в области, энтеровируса человека вида А 71 типа

субгенотипа 4С «китайского» происхождения - одного из наиболее патогенных генотипов НПЭВ. На основе филогенетического анализа определен характер эпидемиологической связи между групповыми заболеваниями НПЭВИ в разных очагах Ростовской области.

Глава 5 «Научно-обоснованные подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора за неполиомиелитной энтеровирусной инфекцией и организационно-методическому сопровождению противоэпидемических (профилактических) мероприятий» состоит из двух разделов. В первой части главы дано описание влияния деконтаминационных растворов «ДКР 1,2» на генетический материал возбудителя неполиомиелитной энтеровирусной инфекции и доказана его высокая эффективность. Во второй части главы автором представлен комплекс противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на все звенья эпидемического процесса неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области. Реализация комплексного плана мероприятий по профилактике НПЭВИ в Ростовской области с использованием предложенного диссертантом Блок-модуля и алгоритма взаимодействия медицинских организаций с органами и учреждениями Роспотребнадзора в Ростовской области привела к быстрому купированию крупной вспышки НПЭВИ в 2013 г., а в дальнейшем - к снижению уровня заболеваемости НПЭВИ в регионе (с 14,61 в 2013г. до 0,62 на 100 тыс. населения в 2022г.), снижению положительных находок возбудителя заболевания в пробах сточной воды (с 10,3 % в 2013г. до 1,3% в 2022г.), и сужению пейзажа неполиомиелитных энтеровирусов в объектах окружающей среды (до 1-3 в 2018-2022г.).

В заключении автор, обобщая полученные данные, остановился на наиболее важных результатах исследования. На примере Ростовской области Е.В. Ковалевым разработан научно обоснованный комплексный подход к совершенствованию эпидемиологического надзора за НПЭВИ, который

нашел отражение в ряде распорядительных документов регионального уровня.

Заслуживает положительной оценки четкость и логика изложения материала. Работа написана хорошим научным и литературным языком, иллюстрирована большим количеством таблиц и графиков.

Замечаний по оформлению диссертации нет

Основные результаты проведенной работы изложены в 22 публикациях, достаточно полно представлены в автореферате, многократно докладывались и обсуждались на научных форумах различного уровня.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Обнаружены некоторые стилистические неточности, не снижающие значимости диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет. Между тем, в рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на 2 вопроса:

1. Чем отличаются дезконтаминационные растворы, разработанные Вами, от используемых в современных условиях коммерческих аналогов?

2. Существенно ли отличается спектр НПЭВ и их генетические характеристики в различных регионах РФ и почему?

Заключение

Диссертационная работа Евгения Владимировича Ковалева «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Т.И. Твердохлебовой, является законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором содержится новое решение научной задачи - совершенствование эпидемиологического надзора за неполиомиелитной энтеровирусной инфекцией, имеющее важное народно-хозяйственное значение. По своей актуальности, научной новизне, объему, методическому уровню проведенных исследований, научно-практической значимости диссертация

соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа на тему: «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области» отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ковалев Евгений Владимирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – Эпидемиология (медицинские науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета.


Официальный оппонент:

заведующая кафедрой эпидемиологии

ФГБОУ ВО ПГМУ

им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

 И.В. Фельдблум

Подпись д.м.н., профессора Фельдблум И.В. заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Тел. +7 (342) 217-21-20, факс +7 (342) 217-20-21

E-mail: psmu@psma.ru

