

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата биологических наук Чекановой Татьяны Александровны, заведующей лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на диссертацию Смердовой Марины Анатольевны на тему «Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи; контроль качества лабораторных исследований», представленную в диссертационный совет Д 208.046.02 на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»

Актуальность научного исследования

Корь и краснуха – социально-значимые и вакциноуправляемые инфекции, которые в силу их высокой контагиозности и при снижении уровня популяционного иммунитета могут спровоцировать не только отдельные спорадические случаи, но и вызвать резкий подъем заболеваемости. Увеличение подъемов заболеваемости корью и краснухой регулярно фиксируются во всем мире. Российская Федерация не является исключением. Инфицирование вирусами кори и краснухи особенно опасны для беременных и лиц с ослабленным иммунитетом. Не вызывает сомнения высокая значимость предложенных Всемирной Организацией Здравоохранения программ для реализации глобальной элиминации кори и краснухи. Залогом успеха выполнения глобальной программы является достижение максимального охвата населения прививками и мониторинг популяционного иммунитета в группах разных возрастных категорий с целью предупреждения осложнения эпидемиологической ситуации по кори и краснухе. Следует отметить, что в последнее время антивакцинальная пропаганда, к сожалению, дает свои негативные плоды. В разных регионах России было отмечено повышение числа серонегативных к вирусам кори и краснухи среди молодых

здоровых индивидуумов. Однако, это может быть вызвано не только снижением числа вакцинированных лиц. Известны факты вакцинальных неудач, когда отмечается либо полное отсутствие иммунного ответа после курса вакцинации, либо быстрое снижение поствакцинальных антител.

Не менее важно провести изучение длительности сохранения поствакцинального гуморального иммунитета, определить возрастную категорию с наиболее низким уровнем антител. Это позволит дополнить понимание формирования коллективного иммунитета и, при необходимости, скорректировать сроки ревакцинации.

Для проведения эффективного мониторинга популяционного ответа важен постоянный контроль качества лабораторных исследований. На практике могут быть использованы тест-системы для выявления антител классов М и G к вирусам кори и краснухи, одобренные Росздравнадзором, различных производителей, однако, важно, чтобы полученные результаты были сопоставимыми. Для этих целей в лабораториях, особенно занятых в мониторинге популяционного иммунитета, должен быть введен общепризнанный регламент проведения внутрилабораторного контроля качества. Он будет способствовать повышению сходимости результатов, полученных специалистами в разных лабораториях. До настоящего времени отсутствовали методические подходы по оценке качества лабораторных исследований количественного определения IgG к вирусам кори и краснухи, что не позволяло адекватно соотнести результаты, полученные в разных лабораториях с использованием наборов реагентов разных производителей.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Смердовой М.А., посвященная изучению особенностей коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи, а также необходимости усиления контроля качества лабораторных исследований, является своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Новизна результатов диссертационной работы Смердовой М.А не вызывает сомнений. Автором при изучении иммунной прослойки среди

условно здоровых лиц, проживающих в Москве и Московской области, были получены новые данные, свидетельствующие о том, что в возрастной категории 7-14 лет процент серопозитивных к вирусу кори лиц наиболее высокий, однако в 18-30 лет этот показатель существенно понижен. Показана сильная отрицательная корреляционная связь уровня гуморального противокорьевого иммунитета и заболеваемости корью. Особенно демонстративны результаты, полученные для возрастных групп 18-30 и 31-40 лет.

Автор показал, что комплексное изучение таких показателей как avidность и спектр антител субклассов IgG (в особенности, IgG1 и IgG3), позволяет дополнить представление об особенностях формирования поствакцинального и постинфекционного иммунитета. Полученные результаты исследования с применением такого подхода помогают также дифференцировать впервые привитых лиц и повторно прошедших иммунизацию.

Диссертантом проведены пионерские исследования изучения роли определения противокоревых антител класса А. Показано, что концентрация IgA к вирусу кори у больных существенно выше, чем у вакцинированных. По мере созревания иммунного ответа у больных корью происходит снижение специфических IgA и переключение спектра субклассов специфических IgG с преобладания IgG3-антител на преимущественно IgG1-ответ, что характерно для ответа формирующихся клеток памяти.

Установлено, что в возрасте 6-7 лет количество серопозитивных к вирусу краснухи лиц достигает 90% и сохраняется на этом уровне и даже выше до 60 лет и старше.

Соискатель обосновал и разработал алгоритм проведения внутрилабораторного контроля качества при определении антител к вирусам кори и краснухи, что особенно важно для корректного проведения исследований популяционного иммунитета. Были также разработаны и аттестованы для этих целей стандартные препараты, содержащие IgG к

вирусам кори/краснухи, применение которых позволяет минимизировать число системных и случайных ошибок, что обеспечивает адекватный анализ результатов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных формирования индивидуального и коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи. Показано, что на этапе элиминации максимальный процент серопозитивных индивидуумов в Москве и Московской области отмечается в возрастной группе 7-14 лет, постепенно достигая минимума среди лиц 18-30 лет. Выявлена корреляционная зависимость увеличения числа серонегативных лиц с ростом заболеваемости коревой инфекцией в возрасте 18-30 лет. Для элиминации кори в регионе показана целесообразность контроля за уровнем антител против вируса кори среди школьников 10-11 классов для принятия решения о ревакцинации/вакцинации.

Показано, что по спектру субклассов специфических IgG-антител и их avidности можно дифференцировать первичный или вторичный иммунный ответ у ранее вакцинированных, больных и переболевших лиц.

Предложенный алгоритм проведения внутрилабораторного контроля качества при выполнении лабораторных исследований по определению методом иммуноферментного анализа IgG-антител к вирусу кори послужил основанием для разработки методических рекомендаций МР 4.2.0287-22 «Организация внутреннего контроля качества в лабораториях, проводящих исследования на специфические антитела к вирусу кори методом иммуноферментного анализа», которые были утверждены Главным государственным санитарным врачом Поповой А.Ю. 30.05.2022 г.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Основные результаты работы опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК, доложены на конференциях, что подтверждает их обоснованность. Достоверность полученных в ходе работы данных

определяется достаточным числом исследований, выполненных с применением адекватных используемых методов. Для обработки полученных данных были использованы общепринятые методы статистики, позволяющие оценить достоверность выявленных изменений.

Результаты диссертационной работы Смердовой М.А. изложены в 12 печатных работах, в том числе 8 из них размещены в периодических рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертационных работ.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Смердовой М.А. построена по общепринятому плану. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, излагает цель и задачи, описывает новизну и практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ эпидемиологической ситуации в мире и РФ по кори и краснухе, описана высокая значимость мониторинга популяционного иммунитета в разных возрастных группах. Автор приводит описание основных подходов для оценки популяционного и индивидуального иммунитета к вирусам кори и краснухи, акцентируя внимание на существующих проблемах и вопросах, которые необходимо решить. Диссертант приводит обоснование необходимости усиления контроля качества лабораторных исследований, анализируя текущую ситуацию по данному вопросу и действующую нормативную базу.

В главе «Материалы и методы» подробно представлена методическая часть работы: дизайн исследования и методология проведения иммуноферментного анализа, включая как исследования с использованием коммерческих тест-систем, так и экспериментальные исследования, направленные на определение IgA к вирусам кори и краснухи и субклассов выявленных IgG-антител. Приводятся правила получения контрольных карт

для оценки внутрилабораторного контроля качества.

Две главы собственных исследований посвящены исследованию гуморального иммунитета к вирусам кори и краснухи, а также усовершенствованию внутрилабораторного контроля качества при определении антител класса G к вирусам кори и краснухи методом иммуноферментного анализа с помощью контрольных препаратов. Проведенные исследования с использованием подхода оценки вторичного и первичного иммунного ответа у ранее вакцинированных, больных и переболевших с учетом уровня специфических антител субклассов G и авидности IgG позволили сделать ряд важных выводов. Автором проведены интересные исследования, свидетельствующие о целесообразности оценки антител класса A к вирусам кори и краснухе. На основании полученных данных, при непосредственном участии диссертанта разработаны МР 4.2.0287-22 «Организация внутреннего контроля качества в лабораториях, проводящих исследования на специфические антитела к вирусу кори методом иммуноферментного анализа».

Выводы обоснованы, вытекают из полученных диссертантом в ходе работы результатов, соответствуют поставленным задачам. В конце работы представлены практические рекомендации и перспективы дальнейших исследований. Список литературы включает 305 источников, из них 145 русскоязычных и 160 иностранных авторов. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 21 таблицу и 18 рисунков.

Замечания, рекомендации

1. При анализе диссертационной работы были выявлены орфографические, синтаксические ошибки, имеются отдельные замечания к оформлению работы.
2. Автор не упомянул в выводах и положениях несомненную значимость определения IgA к вирусам кори и краснухи.
3. Было бы целесообразным в выводах также упомянуть разработанный подход дифференциальной оценки первичного и вторичного

гуморального иммунного ответа, основанный на изучении авидности и выявления отдельных субклассов антител класса G к вирусам кори и краснухи.

Данные замечания и предложения не снижают значимость диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Смердовой Марины Анатольевны «Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи; контроль качества лабораторных исследований», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Топтыгиной Анны Павловны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития клинической иммунологии: выявлены особенности формирования коллективного ответа к вирусам кори и краснухи в Москве и Московской области; определены методические подходы для оценки первичного и вторичного иммунного ответа у больных, переболевших и вакцинированных лиц; разработан регламент проведения унифицированного внутрилабораторного контроля качества при выявлении антител класса G к вирусам кори и краснухи.

Диссертационная работа Смердовой Марины Анатольевны «Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи; контроль качества лабораторных исследований» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, (п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г. , № 650

от 29 мая 2017 г., № 1024 от 28 августа 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г., № 751 от 26 мая 2020 г., № 426 от 20 марта 2021 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Смердова Марина Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
эпидемиологии природно-очаговых
инфекций Федерального бюджетного
учреждения науки «Центральный
научно-исследовательский институт
эпидемиологии» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
кандидат биологических наук

Т.А. Чеканова Чеканова Татьяна Александровна
12.09.2022 г.

Подпись к.б.н. Чекановой Татьяны Александровны заверяю:

Ученый секретарь
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора,
кандидат медицинских наук



Т.С. Никитина Никитина Татьяна Станиславовна
12.09.2022

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
11123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а Тел. 8-495-672-10-69; E.mail: crie@psr.ru