

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова  
член-корр. РАН, д.м.н.



О.А. Свитич  
2022 г

### ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Смердовой Марины Анатольевны на тему «Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи; контроль качества лабораторных исследований» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология».

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Корь и краснуха уже не одно столетие известны человечеству. Эти две инфекции имеют ряд сходств: вирусная природа возбудителя, клиническое проявление (острое течение, экзантема, лихорадка), продолжительность инкубационного периода, механизм и пути передачи, планы профилактических и противоэпидемических мероприятий, включающие общую схему иммунизации. Но есть между этими вирусными инфекциями и различия. Так, несмотря на единую программу элиминации с 2002 г., одинаковых результатов за 20 лет достигнуть по кори и краснухе не удалось. И связано это с тем, что за последние 10 лет в РФ наметилась тенденция к росту заболеваемости корью (кстати, как и во всём мире).

Для выполнения заявленной ВОЗ цели «об элиминации кори и краснухи» крайне важно наладить объективный учет и контроль напряженности популяционного иммунитета к этим инфекциям. Программа элиминации кори и СВК (до 0,01 на 100 тыс. населения родами живым ребёнком)

продолжилась уже после 2010 г. несколько раз. Так, в 2015 г., 2016, 2020 гг., а сейчас и до 2025 г. (2021 – 2025гг. «Элиминация кори и краснухи, достижение спорадической заболеваемости ЭП в РФ. Программа РФ.». Сведения о поддержании поствакцинального иммунитета были получены в период свободной циркуляции вирусов кори и краснухи в популяции до 2002 г. В настоящее время, на этапе элиминации этих инфекций происходит снижение естественного бустирования из-за спорадической заболеваемости, а на некоторых территориях годами не регистрируется ни одного случая заболеваемости корью (1 случай в 2021 г.) и краснухой (в последние годы 3 - 5 человек в год). Поэтому часть привитых в детстве взрослых могут утратить антитела, специфичные к вирусам кори и краснухи. В мировой литературе описаны вспышки кори, в которых основную часть заболевших составили молодые взрослые. Под эгидой ВОЗ создана мировая сеть лабораторий, контролирующая заболеваемость корью и краснухой. Однако в разных странах возможности и подходы к тестированию соответствующих антител весьма разнятся. Поэтому ВОЗ подняла вопрос о разработке системы контроля качества исследований, для стандартизации получаемых результатов. Однако в мире нет коммерческого препарата для внутри лабораторного контроля качества таких исследований для антител к кори и краснухе. В связи с вышесказанным, работа, посвященная исследованию состояния коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи на современном этапе и разработке системы процедур проведения внутри лабораторного контроля качества при выполнении анализов антител к указанным вирусам, является остро актуальной.

### **Новизна полученных результатов и выводов**

В результате проведенного исследования было установлено, что в возрасте 6-7 лет количество серопозитивных к вирусу краснухи достигает уровня 90% и сохраняется на этом уровне и выше вплоть до 60 лет и старше, а уровень серопозитивных к вирусу кори достигает максимума в возрастной

группе 7-14 лет (81,4% от числа обследованных в этой группе), но затем начинает снижаться, достигая минимума в 57,5% в возрастной группе 18-30 лет. Экспериментально доказана сильная корреляционная связь между уровнем серонегативных к вирусу кори лиц и заболеваемостью корью. Доказано, что вакцинация против кори серонегативных взрослых дает высокий уровень специфических антител как у впервые вакцинированных, так и у вакцинированных в детстве, но утративших противокоревые антитела в условиях отсутствия естественного бустирования на этапе элиминации этой инфекции. Полученные результаты впервые позволили по авидности и спектру субклассов IgG-антител, формирующихся в ответ на прививку против кори, объективно разделить исходно серонегативных взрослых на привитых ранее (вторичный тип иммунного ответа) и не привитых от этой инфекции (первичный тип ответа). Впервые, опираясь на эти параметры, показано, что происходит увеличение количества отвечающих вторичным типом иммунного ответа как среди вакцинированных серонегативных, так и среди заболевших корью взрослых. При этом среди больных корью детей и подростков не было выявлено вторичного типа иммунного ответа, что свидетельствует о том, что среди заболевших в этой возрастной группе не было привитых. При коревой инфекции впервые продемонстрирован процесс переключения с раннего первичного IgG3-типа иммунного ответа (6-й день от появления сыпи) на зрелый IgG1-тип, характерный для иммунологической памяти (через 3 недели после появления высыпаний). Показано, что использование стандартных препаратов для проведения внутрилабораторного контроля качества при проведении исследований уровня IgG-антител к вирусам кори и краснухи иммуноферментным методом позволяет избежать системных и случайных ошибок, что обеспечивает адекватный анализ результатов, полученных в разных лабораториях, на разном оборудовании и разных сериях тест-систем.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам, вытекают непосредственно из экспериментальных данных, полученных диссертантом, и в полной мере отражают результаты исследований.

### **Апробация работы и публикации**

Основные результаты исследования были доложены на четырех всероссийских конференциях с международным участием и опубликованы в 12 научных работах, 8 из которых – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе статей в журналах, включенных в базу Scopus и Web of science – 4.

### **Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Смердовой М.А. характеризуется комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты диссертационного исследования получены с помощью современных адекватных методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и объективностью регистрации данных. Полученные результаты обработаны с применением общепринятых методов математической статистики, их достоверность подтверждена. Объем материала, использованный в исследовании, достаточен для получения достоверных результатов. Основные выводы, сформулированные автором, являются логически обоснованными, полученные данные сопоставлены с результатами других исследователей.

### **Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности**

Содержание диссертации Смердовой Марины Анатольевны на тему «Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи;

контроль качества лабораторных исследований» соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, поскольку посвящена исследованию коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи и включает в себя разработку алгоритма внутри лабораторного контроля качества при тестировании сывороток крови на наличие IgG-антител к этим инфекциям. Диссертационная работа изложена на 161 странице, иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы исследования и список литературы. Библиографический указатель включает 145 отечественных и 160 зарубежных источников. Автореферат имеет традиционную структуру, отражает основные положения и содержание диссертационной работы и соответствует требованиям Минобрнауки России и ГОСТ Р 7.0.11.-2011. Замечаний по диссертации и автореферату, кроме редких описок, практически нет. Кроме замечания о принадлежности вируса краснухи к семейству TOGAVIRIDAE. Вирус краснухи (*Rubella virus*) представляет род *Rubivirus*, который до апреля 2019 г., относили вместе с родом *Alphavirus* к семейству тогавирусов. Однако, набралось достаточно важных данных, для выделения рубивирусов в отдельное семейство *Matonaviridae*, названное так в честь Георга де Матона, который в 1814 г. отличил краснуху от кори и скарлатины. Таким образом, вирус краснухи решением международного таксономического комитета отнесён в 2019 г. к семейству *MATONAVIRIDAE*.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития биологической и медицинской отрасли науки**

В результате проведенных исследований было показано, что на этапе элиминации кори уровень серопозитивных людей, достигнув пика 81,4% в

возрастной группе 7-14 лет, постепенно снижается до минимума в 57,5% у лиц 18-30 лет, вероятно, из-за снижения циркуляции диких штаммов вируса краснухи в популяции и отсутствия естественного бустирования. Полученные результаты свидетельствуют, о целесообразности проведения исследования противокорревого иммунитета на случайной выборке обследуемых лиц с последующим сопоставлением результатов лабораторного тестирования с данными прививочных карт. Выявленная прямая корреляционная зависимость, между повышенным уровнем серонегативных лиц и заболеваемостью корью в возрасте 18-30 лет, свидетельствует о целесообразности контроля уровня антител против вируса кори среди школьников 10-11 классов для ревакцинации выявленных серонегативных. Предложенный способ, разделения обследуемых лиц на отвечающих первичным или вторичным типом иммунного ответа на контакт с вирусом по спектру субклассов специфических IgG-антител и их авидности, позволяет сделать вывод об отсутствии или утрате гуморального иммунитета, специфичного к вирусам кори у изначально серонегативных привитых или заболевших корью взрослых. Это позволяет объективно отслеживать состояние популяционного противокорревого иммунитета и повышает объективность исследования длительности сохранения поствакцинального иммунитета на этапе элиминации кори и снижения естественного бустирования.

Разработанный и успешно апробированный алгоритм проведения внутри лабораторного контроля качества, при выполнении лабораторных исследований по определению IgG-антител к вирусам кори и краснухи методом иммуноферментного анализа, позволяет предотвратить появление случайных и систематических ошибок в разных лабораториях. Применение данного алгоритма повышает объективность анализа напряженности иммунитета к вирусам кори и краснухи в стране, поскольку позволяет стандартизовать результаты, получаемые в разных лабораториях, разными

исследователями, на различном оборудовании и при использовании тест-систем разных производителей.

Результаты исследований и разработок Смердовой М.А. внедрены в работу Референс-лаборатории ЕРБ ВОЗ, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора (Москва) и в работу лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора (Санкт-Петербург). По результатам исследования разработаны методические рекомендации МР 4.2.0287-22 «Организация внутреннего контроля качества в лабораториях, проводящих исследования на специфические антитела к вирусу кори методом иммуноферментного анализа», утверждены Главным государственным санитарным врачом Поповой А.Ю. 30.05.2022.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Для получения, более полных данных об уровне серонегативных, необходимо проводить исследование уровня антител к вирусам кори и краснухи на случайной выборке обследуемых лиц, а не только на выборке тех лиц, у которых есть данные прививочных карт о проведенной прививке, поскольку неучтенными оказываются не привитые по разным причинам, лица, а потерявшие свои прививочные карты. В то же время, в числе привитых могут числиться люди с ошибочно внесенными данными о прививках, а именно вышеперечисленные лица могут оказаться в группе риска по заболеваемости корью и краснухой.

Поскольку было показано, что в возрасте 18-30 лет значительно возрастает количество серонегативных лиц и именно в этой возрастной группе наиболее часто встречаются больные корью, вопрос о проведении контроля уровня антител против вируса кори среди школьников 10-11 классов и ревакцинации, выявленных серонегативных, требует дальнейшего рассмотрения.

Необходимо внедрение разработанных методических рекомендаций МР 4.2.0287-22 «Организация внутреннего контроля качества в лабораториях, проводящих исследования на специфические антитела к вирусу кори методом иммуноферментного анализа» для исключения случайных и систематических ошибок при проведении тестирования антител и объективизации получаемых данных в рамках всей страны во всех лабораториях, проводящих соответствующие исследования.

### **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 по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для клинической иммунологии и аллергологии: изучены особенности поддержания гуморального иммунитета к вирусам кори и краснухи и разработан алгоритм внутрилабораторного контроля качества при исследовании сывороток крови на IgG-антитела к этим вирусам, что обеспечивает прогресс в понимании природы иммунной защиты и способствуют совершенствованию диагностики напряженности противокорьевого и противокраснушного иммунитета.

Диссертация Смердовой Марины Анатольевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., № 788 от 02 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017 г., № 1024 от 28 августа 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г.),



а ее автор – Смердова Марина Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология»

Отзыв обсужден и утвержден на заседании отдела вирусологии им. О.Г. Анджaparидзе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, протокол № 4 от 06.09.2022 г.

Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», доктор биологических наук



Юминова Надежда Васильевна

Подпись доктора биологических наук Юминовой Н.В. заверяю.  
Зам. директора ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова  
к.м.н.



О.В. Артемьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес организации:

105064, РФ, Москва, Малый Казенный пер, дом 5А.

Тел.: +7 (495) 917-49-00. Факс +7 (495) 917-49-00.

Сайт: <http://www.instmech.ru/>, e-mail: [mech.inst@mail.ru](mailto:mech.inst@mail.ru)