

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента, ЗАХАРОВОЙ Юлии Александровны на диссертационную работу Ерещенко Алены Анатольевны на тему «Лабораторные критерии формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

По данным Роспотребнадзора, за первые месяцы 2023 года в России уже зарегистрировано более тысячи случаев кори, при этом в 2022 году - всего 34 случая. Первые из них импортированы в РФ в январе 2022 года из стран ближнего зарубежья и выявлены среди населения, не привитого против кори. По данным молекулярно-генетических исследований, расшифрован преобладающий геновариант вируса кори - D8 8248. Идентичные штаммы обнаружены в Швеции и США, что свидетельствует о распространенности этого варианта.

В современных условиях тема эффективности вакцинопрофилактики относится к числу наиболее актуальных. Особую важность этот вопрос приобретает, когда речь идет о массовом мероприятии, поскольку к общепризнанным показателям клинической (efficacy) и эпидемиологической (effectiveness) эффективности присоединяются вопросы экономической эффективности. Перечисленные критерии в значительной степени взаимосвязаны.

Вакцинопрофилактика оказывает положительное влияние на организменном (защита от инфекции и тяжелых осложнений) и популяционном уровне (снижение заболеваемости). Соответственно при планировании программ иммунизации следует исходно определить интересы:

индивидуальный или популяционный подход является конечной целью программы.

Европейское медицинское агентство не рекомендует в стандартных случаях ограничиваться только изучением иммуногенности вакцины без представления данных об ее эпидемиологической эффективности. И эта позиция представляется в высшей степени логичной, поскольку иммуногенность вакцинного препарата, т.е. его способность вызывать синтез соответствующих антител в высоких концентрациях, далеко не во всех случаях коррелирует с протективной эффективностью. По этим причинам, исследование иммунологической эффективности вакцинопрофилактики имеет ряд ограничений. Отсутствие циркулирующих антител в поздние сроки после вакцинации не свидетельствует об отсутствии защиты, которая реализуется за счет клеток иммунной памяти (Т-клеточное звено). Рутинные исследования иммуногенности не включают изучение влияния иммунного препарата на систему врожденного иммунитета. Оценка иммунологической эффективности проводится выборочно (различные группы населения) и прицельно (индикаторные группы), а также в группах риска. Основные требования, предъявляемые к иммунологическим исследованиям: короткий промежуток времени, в течение которого исследуются все сыворотки; стандартность диагностических препаратов и сывороток; высокая чувствительность иммунологического теста для определения уровня антител.

В этой связи, актуальность сформулированной автором цели диссертационного исследования, посвященного определению лабораторных маркеров для изучения формирования гуморального иммунитета при вакцинации от вируса кори в группе риска (среди медицинских работников), не вызывает сомнений.

Диссертантом в ходе выполнения диссертационной работы были поставлены и решены задачи по оценке «исходного» уровня противокорревого гуморального иммунитета среди медицинских работников разных возрастных групп, разработке референтных интервалов значений содержания в крови

противокоревых иммуноглобулинов IgG, определяемых методом ИФА, изучении отдельных биохимических и иммунологических показателей на фоне вакцинации и формирования специфического противокорьевого иммунного ответа.

**Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность и доказательность полученных диссертантом результатов исследования, обоснованность выводов подтверждена значительным объемом фактических данных, использованных для решения поставленных задач (обследовано 759 медицинских работников, из них в рамках углубленного динамического наблюдения – 149 человек; проведено сравнение специфических и неспецифических параметров противокорьевого гуморального ответа в зависимости от профессиональной принадлежности в двух группах, состоящих из 81 медицинских работников и 97 работников промышленных предприятий; анкетированы 194 сотрудников), современных лабораторных методов: иммунологических (изучение содержания в сыворотке крови суммарных и специфических иммуноглобулинов G, M, A, интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-6), клинико-лабораторных (С-реактивного белка, общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, белковых фракций, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), а также социологических, и методов адекватной статистической обработки, включая математическое моделирование.

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации основаны на достоверных данных, полученных соискателем, не вызывают сомнений, являются их логическим обобщением, корректны и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации структурированы и имеют адресный характер, нацелены на решение задачи повышения качества лабораторной диагностики путем персонализированного подхода к оценке

иммунологических показателей, характеризующих напряженность иммунитета к вирусу кори среди медицинских работников.

### **Новизна и теоретическая значимость научных результатов**

Автором впервые на примере отдельной профессиональной группы высокого риска по заболеваемости корью использован персонализированный подход к оценке показателей уровня противокоревых иммуноглобулинов G в сыворотке крови, благодаря которому дано научное обоснование к ревакцинации. С использованием дополнительных лабораторных показателей (интерферона- $\gamma$ , суммарных иммуноглобулинов G и M, общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы), характеризующих динамику формирования иммунного ответа при вакцинации от кори, разработан алгоритм прогнозирования выработки специфических IgG, в том числе определены диагностическая значимость интерферона- $\gamma$  до вакцинации и иммуноглобулинов G после первой вакцинации.

Представленные результаты безусловно имеют теоретическую значимость, поскольку вносят определенный вклад в изучение лабораторных критериев, отражающих специфику формирования антительного ответа на внедрение биологического агента (или его отдельных компонентов) в организм, а также позволяет приблизиться через общие лабораторные показатели (клинические, иммунологические, биохимические) к изучению его основных констант (гомеостаза) под влиянием иммунизации и рассматривать человеческий организм с позиции единого целого.

### **Практическая значимость полученных результатов**

В рамках выполненной работы автором предложены новые подходы к оценке иммунного статуса организма человека под влиянием коревой вакцины на примере медицинских работников, запатентована методика с обоснованием ревакцинации (Патент РФ №2752144 на изобретение), что должно повысить качество профилактических мероприятий, а именно эффективность

специфической профилактики кори среди лиц, подверженных высокому риску инфицирования и распространения возбудителя инфекции. Особенности биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови в зависимости от возраста и периода вакцинации легли в основу прогнозной модели при оценке вакцинальных неудач, что может быть использовано для выявления групп риска с недостаточным уровнем противокоревых антител и обосновывает необходимость использования врачами-терапевтами и врачами-инфекционистами индивидуального подхода к вакцинации медицинских работников при ее проведении в плановом порядке. Установленная диагностическая значимость дополнительных маркеров-предикторов (интерферона- $\gamma$  до вакцинации и IgG после первой вакцинации) позволит прогнозировать динамику выработки специфических иммуноглобулинов при вакцинации и ревакцинации.

Основные положения диссертационного исследования автор активно внедрил в практическую деятельность клинко-диагностических лабораторий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой».

### **Личный вклад автора в разработку научной проблемы**

Автор лично принимал участие в научном исследовании на всех его этапах. Совместно с руководителем сформулированы цель и задачи, разработан дизайн. Самостоятельно проведена значительная часть лабораторных исследований, выполнена обработка результатов и в целом статистическая обработка данных.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора**

Работа изложена на 142 листах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела о перспективах дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка использованной литературы (204 источника, в том числе 84 отечественных и 120 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 20 таблицами.

Введение посвящено актуальности изучаемой проблемы, где автор излагает цель и задачи, формулирует научную новизну, определяет практическую значимость, методологию и методы исследования, представляет основные положения, выносимые на защиту, констатирует апробацию результатов и степень их достоверности, указывает сведения об объеме и структуре выполненной работы.

В главе 1 (обзор литературы) обобщены и систематизированы мировые научные знания, накопленные в области использования современных методов лабораторной диагностики при респираторных инфекциях вирусной этиологии (вирусологические, серологические, иммунологические, молекулярно-генетические и др.), включая оценку формирования поствакцинального гуморального иммунитета, представлены их достоинства и недостатки. Не могу согласиться с автором, что метод ПЦР применяется лишь в специализированных лабораториях (приборами ПЦР на фоне пандемии COVID-19 в настоящее время оснащены большинство клинко-диагностических и микробиологических лабораторий РФ). Возможно, необходимо было сократить часть литературного обзора по другим вакциноуправляемым респираторным инфекциям, поскольку диссертация посвящена не их сравнительной характеристике, а серомониторингу одной инфекции – кори.

Импонирует глубокая содержательность освещения раздела литературного обзора об альтернативных биомаркерах – предикторах эффективности вакцинации. Известно, что это новое перспективное

направление, которое бесспорно имеет высокий потенциал для изучения эффективности иммунизации с учетом персонализированного подхода.

В главе 2 (материалы и методы) подробно представлены используемые объекты исследования и методы их изучения. Работа носит комплексный и многоэтапный характер, в ней имеют место общенаучные подходы и лабораторные методы исследования: (общеклинические, биохимические, иммунологические), биоинформационный анализ, статистические. Методы адекватны для выбранной цели и информативны, однако данные по некоторым группам наблюдения не представлены в развернутом виде, в частности в ряде случаев отсутствуют гендерные характеристики групп.

В 3 главе (собственные исследования) автор представил данные об особенностях формирования противокорревого иммунитета у медицинских работников. Показатель содержания специфических IgG в группе из 759 человек, в 27,6 % случаев имел отрицательный или сомнительный результат. При этом, 84,9% случаев приходилось на лиц молодого возраста (18-44 лет). Описана динамика формирования специфических IgG на фоне иммунизации живой коревой вакциной, установлена ее высокая эффективность, вместе с тем, обоснована необходимость контроля уровня содержания IgG в сыворотке крови, поскольку могут наблюдаться случаи вакцинальных неудач или снижение содержания IgG за трехлетний период более, чем в два раза. На основе проведенных исследований определена концепция разработки референтных интервалов IgG с обоснованием таких факторов, как профессиональный статус и возраст.

Лишней, на мой взгляд, в этом разделе является информация об известных данных по формированию основных иммунных реакций, а также результаты оценки уровня противокорревого иммунитета в различных субъектах РФ (ее следует отнести к литературному обзору). Рисунок 6, где представлена зависимость уровня формирования специфических IgG по возрастным группам (18-44; 45-59; 60-74; 75-90) не несет смысловой нагрузки, поскольку предыдущий Рисунок 5 имеет аналогичную информацию и составлен с учетом

классификации ВОЗ, что является более корректным обоснованием возрастных интервалов.

Глава 4 посвящена изучению иммунного статуса сотрудников медицинского и немедицинского профиля к вирусу кори, а также результатам углубленного лабораторного обследования медицинских работников с целью установления референтных интервалов значений содержания в крови специфических IgG. Используются разработанные анкеты и стандартный подход, рекомендованный международным протоколом CLSI. Рассчитанные границы для интерпретации содержания IgG к вирусу кори и суммарных IgG, IgM, IgA, составлены для разных возрастных групп с учетом прививочного анамнеза, перенесенных инфекционных заболеваний и принадлежности обследованных лиц к определенной группе риска. Приведены клинические примеры использования нового подхода к оценке иммунного статуса с использованием новых референтных значений в сравнении со стандартной методикой.

Глава 5 об особенностях отдельных неспецифических лабораторных показателей (содержания общего белка, суммарных IgA, IgM и IgG, а также IFN $\gamma$ , IL-6, общего билирубина, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинина, СРБ, альбумина,  $\alpha$ 1-глобулина,  $\alpha$ 2-глобулина,  $\beta$ -глобулина,  $\gamma$ -глобулина) дает представление о влиянии вакцинации на их значения. Установлены достоверные отличия значений у лиц без иммунитета к вирусу кори (суммарные IgM, IgG, IgA, фракция  $\gamma$ -глобулинов и общий билирубин). По отдельным критериям выявлены достоверные возрастные особенности. В том числе в динамике вакцинации. Сделан вывод о том, что помимо очевидных изменений содержания в сыворотке крови неспецифических параметров иммунного ответа, имеют место и изменения базовых показателей обмена веществ.

В заключении автор излагает полученные результаты, с использованием таблиц и рисунков, что является нетрадиционным и оригинальным при



оформлении данного раздела работы, поскольку общепринятым в этом разделе является обсуждение полученных результатов.

Выводы, сформулированные в диссертации обоснованы, в целом логично вытекают из содержания, соответствуют ему и поставленным задачам. Вместе с тем, хотелось бы их более конкретного наполнения показателями.

Практические рекомендации структурированы, имеют адресный характер, содержат конкретные предложения по внедрению в работу новых подходов к оценке лабораторных показателей с целью повышения эффективности вакцинации у медицинских работников

В перспективах дальнейшей разработки темы автор акцентирует внимание на необходимость развития научных исследований в области изучения показателей Т-клеточного звена иммунного ответа к вирусу кори, поиску новых маркеров-предикторов метаболических изменений в организме человека на вакцинацию с целью оценки ее эффективности, в том числе при других инфекциях. Изучение данной проблемы актуально и своевременно.

Список сокращений содержит все аббревиатуры, использованные в тексте диссертации.

Диссертация А.А. Ерещенко представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержит новые научные положения, решение которых, имеют теоретическую и практическую значимость. Ее основные результаты опубликованы в 14 научных работах, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. При проверке работ, опубликованных автором, их наличие подтверждается в указанных источниках.

Основные положения диссертации были представлены автором на различных научных мероприятиях всероссийского и международного уровня.

Содержание работы соответствует научной специальности 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные

положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации и автореферата логично, понятно, соответствует требованиям, предъявляемым к подготовке данных видов научно-квалификационных работ. Вместе с тем, в варианте рукописи, представленной к оппонированию, имеются незначительные неточности формулировок и стилистические ошибки, в их числе:

Стр. 4. Использован термин «лабораторный» мониторинг (правильно «серологический», «иммунологический» мониторинг).

Стр. 56. Указан показатель содержания IgG -  $0,073 \pm 0,02$  МЕ/мл, на стр. 57 в Таб. 3 -  $0,026$  МЕ/мл и  $0,065$  МЕ/мл соответственно (вместо  $< 0,07$  МЕ/мл, поскольку предел чувствительности набора, производитель «Вектор-Бест» -  $0,07$  МЕ/мл).

Стр. 61 «Инвазия» вируса кори (правильно «инфицирование» вирусом кори, термин инвазия относят к паразитарным инфекциям).

В автореферате стр. 12 «Обеспечение высокого качества лабораторных реактивов для оценки эффективности проведения плановой и экстренной вакцинации, практически полностью лежит на специалистах лабораторной службы» (лаборатория обеспечивает высокое качество выполнения лабораторных исследований).

Применим ли термин «опытная» группа к людям, вероятно, группа «наблюдения».

В целом перечисленные недочеты не искажают представление материала. Диссертация А.А. Ерещенко не вызвала принципиальных замечаний, вместе с тем, хотелось бы получить ответы на некоторые вопросы:

1. В литературном обзоре (который, как правило, дает обоснование к построению дизайна исследований), в качестве маркеров, меняющихся на фоне вакцинации, указаны холестерин, кальций, тестостерон, протеинкиназа, лептин, пентраксин, белки острой фазы, железо и др. Почему в работе использованы такие общие показатели, как содержание белка, мочевины, креатинина, уровень активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, а также суммарный уровень содержания иммуноглобулинов, СРБ, IFN $\gamma$ , IL-6.

2. Известно, что референтный интервал является статистическим показателем и отражает биологические характеристики референтной популяции, на которой он был рассчитан. В работе использован прямой метод при его разработке, подразумевающий получение референтных значений на заранее сформированной группе с использованием протокола CLSI. Трудностью в осуществлении данного метода общепризнана неоднозначность подходов к формированию критериев включения/исключения, отсутствие единого понятия «условно здорового» человека. Как была решена эта проблема в Вашем исследовании.

3. В ходе работы определены дополнительные маркеры для прогнозной оценки эффективности вакцинации в группе медицинских работников. Установлена значимость определения интерферона- $\gamma$  (до вакцинации) и IgG (после первой вакцинации). Можно ли использовать эти предикторы среди медицинских работников в целом по РФ.

### **Заключение**

Диссертация Ерещенко Алены Анатольевны на тему «Лабораторные критерии формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи повышения качества лабораторной диагностики при оценке формирования специфических IgG к вирусу кори в группе медицинских работников, имеющее существенное значение для врачей клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов и иммунологов при определении тактики проведения профилактических и противозидемических мероприятий.

По своей актуальности, научно-практической значимости, объему выполненных исследований, новизне и ценности полученных результатов и

научных положений представленная работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленных в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168 с изменениями от 26.05.2020 г.), а ее автор, Ерещенко А.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук доцент,  
заместитель директора Института дезинфектологии  
Федерального бюджетного учреждения науки  
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»  
Федеральной службы по надзору в сфере  
защиты прав потребителей и благополучия человека

Захарова Юлия Александровна

«6» июня 2023 г.



Адрес: Российская Федерация, 141014, Московская область, город Мытищи,  
улица Семашко, дом 2,  
Телефон: +7 912 643 50 60,  
Адрес эл. почты: [zakharova.y.a@fferisman.ru](mailto:zakharova.y.a@fferisman.ru); [z.y.alexandrovna@mail.ru](mailto:z.y.alexandrovna@mail.ru).

Подпись Захаровой Юлии Александровны заверяю:

Ученый секретарь Федерального бюджетного учреждения науки  
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной  
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека (Российская Федерация, 141014, Московская область, город Мытищи,  
улица Семашко, дом 2, Телефон: +7 (495) 586-11-44, Адрес электронной почты:  
[zhukova@fferisman.ru](mailto:zhukova@fferisman.ru).

доктор медицинских наук, профессор

Жукова Валентина Владимировна

