

ОТЗЫВ

официального оппонента Борисевича Сергея Владимировича
на диссертацию Щербининой Марии Сергеевны на тему
«Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита
у населения эндемичной территории, динамика иммунитета у
вакцинированных и невакцинированных пациентов», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
03.02.02 «Вирусология»

В настоящее время большинство регионов Российской Федерации эндемично по клещевому энцефалиту. Важно отметить, что на территории нашей страны циркулируют все три генотипа вируса клещевого энцефалита (западный, сибирский, дальневосточный). При этом заметно преобладает заболеваемость клещевым энцефалитом в крупных населенных пунктах (до 70 % от всех заболевших). Преобладающим в настоящее время является сибирский генотип (выявляется в клещах до 95,0% случаев). За последние 10 лет, количество заболевших в Российской Федерации колеблется от 2 до 10 тыс. и зависит от своевременного и эффективного проведения мероприятий по иммунопрофилактике данной инфекции.

Основным средством профилактики клещевого энцефалита является активная иммунизация инфекции. На территории России используются как отечественные, так и зарубежные вакцины, применяются различные схемы и кратность вакцинации. Следует отметить, что применяемые в России вакцины, приготовленные на основе вируса клещевого энцефалита дальневосточного генотипа, защищают людей от одноименного возбудителя западного и сибирского генотипов. При этом отечественные производители в качестве основы приготовления инактивированного вакцинного препарата используют биомассу возбудителя клещевого энцефалита, полученную на основе наиболее патогенных штаммов возбудителя (Софьин и 205). Однако несмотря на существующие эффективные отечественные вакцины, по-прежнему наблюдаются случаи заболевания даже среди вакцинированных.

Возникновение острых и хронических форм клещевых энцефалитов у ранее вакцинированных, в том числе многократно, неустановленные допустимость числа вакцинаций и необоснованность существующей громоздкой схемы иммунизации, а также не доказанный необходимый защитный уровень антител в ИФА, применительно к доминирующему сибирскому генотипу возбудителя, определяют **актуальность данной работы**, целью которой являлась изучение состояния поствакцинального иммунитета против клещевого энцефалита и тактику ревакцинаций для создания защиты населения от сибирского генотипа возбудителя, доминирующего на территории Российской Федерации, анализ заболеваемости клещевым энцефалитом среди привитых и состояния специфической лабораторной диагностики возбудителя, а также сравнительное изучение динамики гуморального иммунитета у вакцинированных и невакцинированных пациентов при остром и хроническом клещевым энцефалитом.

Для достижения поставленной цели **автором были решены следующие задачи:**

- изучено состояние поствакцинального иммунитета против клещевого энцефалита у сельского и городского населения в районах, различающихся по эпидемиологической ситуации (в Курганской области);

- определены факторы (включая число ревакцинаций), влияющие на напряженность и длительность поствакцинального иммунитета против клещевого энцефалита;

- изучена нейтрализующая активность сывороток привитых в отношении сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита, доминирующего на современном этапе в Российской Федерации;

- проанализированы заболеваемость привитых против клещевого энцефалита среди вакцинированного населения и состояние лабораторной диагностики;

- проведено сравнительное изучение динамику гуморального иммунитета у невакцинированных и вакцинированных пациентов при остром и хроническом клещевом энцефалите.

В результате выполненных теоретических и экспериментальных исследований автором решена задача обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации, в части обоснования тактики ревакцинаций в зависимости от титра ИФА- антител у привитых (1 раз в 5 лет), для поддержания защитного уровня иммунитета (1:800 и выше) против сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита.

Новизна работы заключается в том, что обоснована тактика ревакцинаций в зависимости от титра специфических антител в ИФА у привитых, для поддержания защитного уровня иммунитета (1:800 и выше) против клещевого энцефалита сибирского генотипа. При уровне антител-IgG в ИФА 1:100 и ниже – показана обязательная ревакцинация до начала сезона активности клещей. При уровне антител-IgG в ИФА 1:400 – ревакцинация в пределах интервала, установленного инструкцией по применению. При уровне антител-IgG в ИФА 1:800 и выше – возможна отсроченная ревакцинация под контролем состояния гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалит (рекомендовано введение удлиненного интервала в 5 лет после 2-3 отдаленной ревакцинации и наличия уровне антител-IgG в ИФА 1:800 и выше).

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представления об особенностях поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у сельского и городского населения, проживающего на эндемичной территории, и факторов, влияющих на длительность и напряженность поствакцинального иммунитета.

Практическая значимость работы очевидна и заключается в обосновании практических рекомендаций по тактике ревакцинаций в зависимости от уровня гуморального иммунитета (по данным ИФА).

Основные научные результаты, изложенные в диссертации, представлены в 7 научных отечественных публикациях, входящих в

Перечень реферируемых публикаций, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Фрагменты исследований опубликованы в материалах 2 Всероссийских и 6 внутренних научных конференций.

В диссертации приведены результаты, полученные лично автором (70%) и выполненные совместно с другими сотрудниками, представленные с их согласия.

Совокупность новых научных положений, выносимых на защиту, обоснована приведенным по тексту теоретическим и большим экспериментальным материалом, который обуславливает и подтверждает достоверность положений, выносимых на защиту, и представленных выводов.

Выводы, сформулированные Щербининой Марией Сергеевной, корректны и в полной мере отражают суть и научную значимость результатов работы.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет внутреннее единство. Диссертация соответствует паспорту научно специальности 03.02.02 «Вирусология».

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание диссертации.

Полученные автором результаты используются для обучения клинических ординаторов, инфекционистов, терапевтов, врачей общего профиля на кафедре медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценивая работу положительно, следует отметить наличие в диссертации ряда недостатков, не снижающих общего положительного впечатления об оппонируемой работе и не влияющих на ее научную и практическую значимость:

1. Весьма спорным является один из приоритетов новизны автора диссертационной работы, в котором им утверждается, что 65 % вакцинированных лиц, защищено от вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа в дозах 10^2 - 10^5 ЛД₅₀ (10^2 - 10^9 БОЕ), наиболее часто

встречающихся в клещах (стр.8, 10, 24, 91, 123). Однако в клещах автором ошибочно определяется не доза, а концентрация возбудителя, которая должна выражаться не в ЛД₅₀(БОЕ), а в ЛД₅₀МИЦ/мл (БОЕ/мл).

2. Соискатель по тексту (стр.5, 46, 95, 107) и в ряде таблиц (стр.75, 79, 80, 83) неправильно расставил скобки, что искажает полученные им значения в виде средних величин, стандартной ошибки среднеквадратического отклонения, доверительного интервала.

3. Имеющиеся ссылки на таблицы и рисунки нередко приводятся в нарушении п.5.3.10 ГОСТ Р7.0.11-2011 (ссылка на таблицу 2 на стр. 61, а сама таблица на стр. 63; ссылка на таблицу 9 стоит на стр. 80, а таблица собственно на стр.83; ссылка на рисунок 11 стоит на стр.111, а собственно рисунок на стр.114); на странице 111 имеется ошибочная ссылка на таблицу № 1, а должна быть на таблицу № 21).

4. По тексту диссертации встречаются неудачные выражения («изоляты РНК», стр.58; «боррелиям ЛЗН», стр.66; «в реакции нейтрализации оценивалось значение различных титров IgG к ВКЭ в ИФА», стр.92; «к вакцинному штамму Софьин», 115; «инtrateкальной продукции», 126; «в связи с наличием малой выборки n=11 исследование необходимо продолжить», 85), а также повторы (критерии отбора обследуемых лиц одновременно представлены на стр. 61-62 и 73-74).

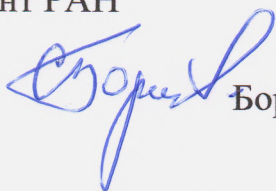
5. Имеются не выправленные стилистические, пунктуационные ошибки и опечатки (стр. 6, 16, 19, 32, 33, 40, 44, 46, 50, 54, 55, 57, 62, 65, 84, 87, 94, 98, 99, 107, 115, 117, 119, 121, 122, 125, 128, 132, 138, 139, 141, 142, 147, 148).

Тем не менее, указанные недостатки, в целом, не снижают общей положительной оценки диссертации.

Вывод. Диссертация Щербининой Марии Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное значение для обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации, в части обоснования тактики ревакцинаций в зависимости от титра ИФА-антител у привитых (1 раз в 5 лет), для поддержания защитного уровня

иммунитета (1:800 и выше) против сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., и № 748 от 02 августа 2018 г.), а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 «Вирусология».

НАЧАЛЬНИК ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
доктор биологических наук, кандидат медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



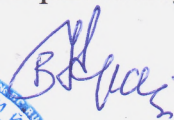
Борисевич Сергей Владимирович

«20» сентября 2019 г.

141306, Московская область, г.Сергиев Посад-6, ул.Октябрьская, д.11.
Тел. 8(496)552-12-00, 48cnii@mil.ru.

Подпись официального оппонента Борисевича С.В. заверяю.
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО СОВЕТА
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

«20» сентября 2019 г.



Краснянский Владимир Павлович