

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Продеуса Андрея Петровича, на диссертационную работу Топтыгиной Анны Павловны на тему «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», представленную на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы

Вакцинопрофилактика наиболее опасных инфекций, планомерно проводимая с раннего детского возраста, является одним из основных достижений современной медицины, педиатрии и иммунологии. Тем не менее, остается много нерешенных проблем. Одной из таких проблем являются вакцинальные неудачи, когда вакцинация проводится всем людям стандартно, а результат достигается не у всех. Большую роль здесь играют индивидуальные особенности реагирования иммунной системы каждого конкретного привитого, однако способы оценки таких особенностей и значимые прогностические параметры к настоящему времени не разработаны. Диссертационная работа Топтыгиной А.П. посвящена очень актуальной для клинической иммунологии проблеме – изучению механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти, с акцентом на оценку индивидуальной динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также активности продукции цитокинов.

Большая часть выполненных к настоящему времени исследований механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти на введенный антиген представлена экспериментальными работами, при этом хорошо известно, что не все полученные таким образом закономерности подтверждается в клинической практике. Способы оценки эффективности вакцинации у каждого конкретного человека касаются в основном гуморального ответа, формирование специфических клеточных реакций мало изучено. Известно, что формирование иммунного ответа на одни и те же антигены существенно различается в случаях заражения инфекционным агентом и вакцинации против него; однако

конкретные показатели, по которым возможно было бы достоверно различить постинфекционные и поствакцинальные реакции, к настоящему времени не определены.

Все изложенное свидетельствует о том, что проведенные в диссертации А.П.Топтыгиной исследования являются очень актуальными и современными.

Содержание работы

Диссертационная работа изложена на 343 страницах, проиллюстрирована 48 таблицами, 84 рисунками и 2 приложениями и состоит из следующих разделов: введения, в котором описаны актуальность темы, цель и задачи работы; обзора литературы, в котором обстоятельно проанализированы современные представления об иммунном ответе и формировании Т- и В-клеточной памяти; главы, посвященной материалам и методам исследования, в которой диссертант обстоятельно описывает широкий круг использованных стандартных методик и предлагает оригинальные варианты собственных разработок; трех глав результатов собственных исследований; очень интересной главы обсуждения, в которой дается интерпретация полученных результатов и выдвигаются собственные концепции; заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 662 источника, из них 84 работы отечественных авторов.

Оценка новизны исследований и результатов

Диссертант использовала иммунный ответ на стандартную процедуру вакцинации детей согласно графику прививок в качестве модели для изучения развития и сохранения иммунологической памяти на антигены вакцины. Такой подход позволил решить целый ряд проблем. Так, например, иммунологическое обследование детей до прививки позволило иметь индивидуальный контроль для каждого параметра у каждого ребенка, что, учитывая высокую гетерогенность многих иммунологических параметров, позволяло улавливать даже небольшие изменения.

Новизна результатов диссертационной работы обусловлена также тем, что, был применен комплексный подход к изучению клеточных и молекулярных механизмов формирования иммунологической памяти. Благодаря мониторингу двух десятков параметров иммунного статуса у одних и тех же детей до и в фиксированные сроки после прививки на протяжении 5-и лет удалось получить принципиально новые знания. Так для решения вопроса, по какому типу (Th1 или Th2) идет дифференцировка хелперов после вакцинации Приорикс, автор применил метод расчета второй производной от функции изменения соотношения $IFN-\gamma/IL-4$ по времени, что позволяет оценить всю динамику процесса. Оказалось, что эта реакция развивается не однотипно: половина детей реагировала преимущественно по типу Th1, тогда как другая половина – по типу Th2. Учитывая существующие представления об аллергизирующем действии вакцинаций, очень важными представляются новые данные о том, что у детей, реагировавших по типу Th2, и у детей с атопическим дерматитом отмечалось транзиторное повышение общих IgE через 1 неделю после прививки, самопроизвольно возвращавшееся к исходному уровню через 1 месяц. Эти колебания в уровне IgE не сопровождалось появлением или обострением клинических проявлений аллергии и повышением других важных для аллергии цитокинов, например IL-5. Другим тяжелым осложнением вакцинаций является индукция аутоиммунных реакций. Известно, что ключевую роль в этом процессе играет взаимодействие Th17-лимфоцитов, запускающих аутоиммунные реакции и T-регуляторных клеток – агонистов Th17, тормозящие аутоиммунный ответ. Впервые было показано, что наблюдающееся после прививки Приорикс транзиторное повышение уровня провоспалительной субпопуляции Th17 и ее основного цитокина IL-17A в крови компенсируется последующим повышением количества Treg и их противовоспалительными цитокинами IL-10 и TGF- β , что приводит к нормализации провоспалительных параметров. Получены новые сведения о возрастной динамике некоторых малых субпопуляций лимфоцитов (T- и B-клеток памяти, T-фолликулярных хелперов) и особенностях формирования различных субклассов IgG по мере взросления организма. Проведенное

математическое моделирование позволило получить новые сведения о том, какие именно параметры иммунного статуса оказывают влияние уровень и продолжительность поддержания специфических IgG-антител после прививки.

Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений определяется тем, что в работе обследовано значительное число пациентов, у многих оценена многолетняя динамика показателей; и у каждого обследованного ребенка определен широкий перечень параметров, относящихся ко всем компонентам иммунной системы.

Цель работы и задачи для ее достижения сформулированы четко и корректно, обследованы достаточные группы пациентов. Для выполнения исследований выбраны адекватные современные лабораторные методы исследования, которые подробно описаны в диссертации. Эти методы представляют собой современные диагностические технологии, обладающие системами автоматизированного сбора, учета и анализа данных. При обработке полученных данных были использованы корректные методы статистической обработки и адекватные методы математического моделирования с помощью специализированного программного обеспечения. А.П.Топтыгина корректно обсуждает и обосновывает полученные результаты, формулирует выводы и дает рекомендации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и включает все необходимые разделы. Диссертация оформлена в соответствии с действующими правилами ВАК. Результаты работы были доложены на 7-ми Международных конгрессах и конференциях по иммунологии и на 23-х Всероссийских конгрессах, форумах и конференциях. По результатам исследований опубликованы 30 статей, из них 23 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ; 3 статьи в зарубежных журналах, цитируемых в PubMed, Medline, Index Medicus; 3 статьи вне перечня ВАК и 1 патент на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выполненная работа имеет высокую научно-практическую значимость. Результаты проведенного исследования позволяют оценить вклад как гуморального, так и клеточного иммунитета в специфический противовирусный иммунный ответ. Топтыгиной А.П. были предложены критерии по которым на основании данных иммунологического статуса возможно спрогнозировать вакцинальные неудачи. Используя эти критерии, можно существенно оптимизировать схему вакцинации. Детей, не попавших в группы риска, можно прививать по стандартной схеме, а тех, у кого была спрогнозирована потенциальная первичная или вторичная вакцинальная неудача, предложено прививать по индивидуальной схеме с обязательным учетом количества образовавшихся после прививки специфических антител. Также предложено обоснованное применение иммуномодуляторов для улучшения результатов вакцинации у детей с высоким риском вакцинальных неудач.

Таким образом, алгоритм, разработанный автором, позволяет выделять проблемных детей, из общей группы вакцинируемых, уделять им повышенное внимание, применять индивидуальные схемы введения антигена и таким образом повышать успешность и устойчивость иммунизации.

Заключение

Диссертационная работа Топтыгиной Анны Павловны «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно расценивать как научное достижение, имеющее важное значение для развития медицинской науки.

По актуальности темы, методическому уровню, новизне полученных результатов, объему проведенных исследований, значению для практической и теоретической иммунологии работа полностью соответствует требованиям п. 9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Топтыгина А.П. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой факультетской педиатрии №2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Продеус А. П.

123317, Москва, ул.Островитянова, д.1,
тел: +7(925) 507-25-22, e-mail: prodeus@mail.ru

Подпись Продеуса Андрея Петровича заверяю

25.05.2015г.



 Максим А. Г.