

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России

доктор биологических наук, профессор, академик РАН

А.Л. Гинзбург



2015г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России о научно-практической ценности диссертационной работы Топтыгиной Анны Павловны на тему «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, представленной к защите в диссертационный совет Д.208.046.02 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Актуальность проблемы

Способность формировать и длительно поддерживать иммунологическую память на широкий спектр антигенов является эволюционной вершиной иммунной системы и лежит в основе иммунопрофилактики. В настоящее время благодаря успехам вакцинации достигнут контроль над многими инфекциями, в их число входят корь, краснуха, эпидемический паротит; однако эти инфекции остаются клинически и социально значимыми. Дальнейший прогресс иммунопрофилактики возможен только при учете индивидуальных особенностей иммунной реактивности, от которых зависит динамика разви-

тия первичного иммунного ответа, особенности сохранения иммунологической памяти длительное время и формирование вторичного иммунного ответа при повторном попадании антигена. Взаимодействие различных компонентов иммунной системы каждого конкретного индивидуума в процессе формирования и поддержания иммунологической памяти в настоящее время мало изучено, и без глубоких, методически продуманных исследований в этой области невозможен прогресс персонифицированного подхода к вакцинопрофилактике и прогнозированию эффективности и безопасности вакцинации. Диссертационная работа А.П.Топтыгиной посвящена изучению комплекса механизмов формирования и длительного сохранения иммунологической памяти против вирусных антигенов и прогнозированию результатов вакцинации, такое направление исследований является чрезвычайно актуальным для современной иммунологии.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна работы обусловлена несколькими факторами. В первую очередь это последовательное обследование репрезентативной когорты детей, которое было построено как длительный (в течение 5-ти лет) мониторинг состояния иммунной системы одних и тех же детей на различных этапах вакцинации против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита: до первичной вакцинации, через 1 неделю, 1 месяц и 1 год после нее, а также через 5 лет (до ревакцинации), через 1 неделю и 1,5 месяца после ревакцинации. В течение этого времени были отслежены несколько десятков параметров иммунного статуса, в том числе реакции специфического гуморального и клеточного иммунитета на антигены вакцины. Была использована тривакцина Приорикс, включающая в себя одновременно вакцинные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита, что позволило параллельно наблюдать за формированием иммунных ответов на эти три вируса. Такой комплексный подход позволил получить принципиально новые результаты. Была изучена динамика нарастания количества Т- и В-клеток памяти после

вакцинации, впервые показано, что после вакцинации повышается экспрессия молекулы CD150 (SLAM), являющейся рецептором для вируса кори, как на Т-лимфоцитах, так и, в большей степени, на В-клетках. Показано, что транзиторное повышение IgE у привитых детей с атопическим дерматитом самопроизвольно возвращается к исходному уровню, не приводя к обострению аллергии или повышению IL-5. Впервые исследована динамика изменения соотношения Th17 и Treg и их основных цитокинов после вакцинации. Выявлено, что повышение уровня Th17 и их основного цитокина IL-17A в крови после вакцинации сопровождается последующим подъемом Treg, IL-10 и TGF- β и нормализацией провоспалительных параметров. Кроме стандартных методических подходов, были использованы оригинальные авторские разработки, что позволило выявить ряд патогенетически и клинически значимых закономерностей. Так впервые было показано, что спектр субклассов специфических IgG зависит от вида вируса (корь, краснуха или паротит), от возраста прививаемого и от степени зрелости иммунного ответа (срока, прошедшего после прививки). Впервые показано, что в процессе созревания противокорьевого иммунитета переключение с преимущественного синтеза ранних антител IgG3-субкласса происходит значительно более медленно, чем при ответе на вирус краснухи. Впервые доказано, что реакция специфически индуцированной дегрануляции цитотоксических CD8^{hi} лимфоцитов может быть использована для оценки активности эффекторных Т-клеток памяти на антигены вирусов кори и краснухи. На основании этой реакции предложен метод для оценки специфического клеточного иммунного ответа и показано, что цитотоксические клетки памяти, специфичные к вирусам кори и краснухи, способны сохраняться и отвечать на антиген спустя многие годы после прививки или перенесенного заболевания. Таким образом, исследования Топтыгиной А.П. полностью соответствуют критериям новизны.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов

Результаты диссертационного исследования Топтыгиной А.П. получены с помощью современных адекватных методов исследования, которые относятся к высокотехнологичным методам диагностики, характеризуются высокой чувствительностью и объективностью регистрации данных, а также поддерживаются программным обеспечением, позволяющим проводить измерения в автоматическом режиме и производить достоверный статистический анализ. Результаты положения и выводы основаны на достаточном по объему количестве наблюдений – всего обследован 401 человек. Для многих мало изученных параметров проведены исследования, отражающие возрастную динамику их уровней, так как наблюдение за детьми проводилось в течение 5 лет, а иммунная система ребенка подвержена интенсивному развитию и изменению. Подбор пациентов, клиническое наблюдение, исследования и обработка результатов проведена автором самостоятельно. Для обработки результатов использованы современные параметрические и непараметрические методы статистики, корреляционный, регрессионный и ROC-анализ, метод байесовских сетей, метод расчета второй производной. Результаты исследования и основные научные положения диссертации объективны, достоверны и обоснованы. Выводы и рекомендации вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам и логически завершают диссертационную работу.

По теме диссертации автором опубликовано 60 работ, из них 23 статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ; получен 1 патент на изобретение и 3 статьи в зарубежных рецензируемых журналах. Материалы диссертации доложены на 7-и Международных и 23 Всероссийских конгрессах.

Содержание диссертации Топтыгиной Анны Павловны на тему «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического па-

ротита» соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав результатов собственных исследований, главы обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 662 источника, из них 84 работы отечественных авторов. Работа изложена на 343 страницах, проиллюстрирована 48 таблицами, 84 рисунками и 2 приложениями.

Автореферат имеет традиционную структуру, отражает основные положения и содержание диссертационной работы и соответствует требованиям ВАК РФ Минобрнауки России и ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Замечаний по оформлению автореферата нет.

Значимость результатов исследования, выводов и практических рекомендаций для науки и производства

Диссертационное исследование Топтыгиной А.П., несомненно, имеет большую практическую ценность. Автор разработал способ оценки субклассов специфических IgG-антител к антигенам вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита, а также способ оценки специфического клеточного иммунного ответа на антигены вирусов кори и краснухи на основе реакции дегрануляции CD8^{hi} лимфоцитов. На основе этих методов были выделены пороговые критерии cut off, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью разделять первичный и вторичный иммунный ответ, что особенно важно для лиц с неизвестным прививочным анамнезом. На основе математического моделирования были выявлены предикторы (параметры иммунного статуса до вакцинации), позволяющие прогнозировать эффективность вакцинации. Разработанный автором алгоритм позволяет еще до вакцинации выявить группу риска по формированию первичных и вторичных

вакцинальных неудач при прививке против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Предложен способ коррекции результатов вакцинации у детей группы риска, в частности, введение 3 мг полиоксидония одновременно с прививкой.

Все перечисленное подчеркивает практическую значимость работы, так как позволяет персонифицировать подходы к вакцинации против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита.

Конкретные рекомендации ведущей организации по использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Топтыгиной А.П., могут быть внедрены в работу кабинетов вакцинопрофилактики, особенно для работы с часто болеющими детьми или лицами, имеющими различные заболевания. Основные положения диссертации рекомендуется включать в учебные программы высших учебных заведений - в курсы по иммунологии и вакцинопрофилактике; а также в программы последипломного дополнительного образования в разделах дисциплины «Аллергология и иммунология»; материалы работы также целесообразно использовать в лекциях для практических врачей. Рекомендовано оформить патенты на предложенный алгоритм и метод оценки субклассов специфических IgG.

Заключение

Диссертационная работа Топтыгиной А.П. на тему: «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является целостным, законченным научно-квалификационным трудом, результатом которого явилось решение актуальной народно-хозяйственной проблемы –

повышение эффективности вакцинации против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита и прогнозирование вероятности формирования первичных и вторичных вакцинальных неудач у привитых детей.

По своей актуальности, новизне и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа отвечает 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. Автор представленной диссертационной работы Топтыгина А.П. заслуживает присвоения степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, протокол № 03 от 20.05.15.

Отзыв подготовил
заведующий лабораторией
медиаторов и эффекторов иммунитета
ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

д.м.н., профессор

Контактные данные:

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

Тел.: 8(985)222-18-96

e-mail: Suslov.anatoly@gamaleya.org

А.П.Суслов

Подпись Анатолия Петровича Сусллова заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России,
к.б.н.

28.05.2015.



Л.К.Кожевникова