

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Цветкова Валерия Владимировича на тему: «Функциональная активность дендритных клеток у больных клинически различными формами хронического гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни

Актуальность работы. Хронический гепатит С (ХГС) занимает лидирующее место в структуре заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в нашей стране и является наиболее частой причиной повреждения печени с последующим развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Социальная значимость ХГС обусловлена широким распространением среди трудоспособного населения, ростом числа осложненных и терминальных форм болезни, а также недоступностью и дороговизной лечения. Несмотря на все успехи последних лет, достигнутые в лечении ХГС, процессы, способствующие развитию длительной персистенции вируса гепатита С в организме человека, остаются плохо изученными. Недостаточно сведений об иммунопатогенезе ХГС, в том числе об особенностях течения иммунных процессов, играющих ключевую роль в защите организма от инфекционных агентов. Известно, что дендритные клетки являются наиболее профессиональными антигенпрезентирующими клетками организма, участвующими в запуске и регуляции высокоспецифических иммунных реакций. Между тем в зарубежной и отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные оценке показателей функциональной активности дендритных клеток у больных ХГС. Несомненно, изучение центральных «механизмов ускользания» вируса гепатита С от иммунного ответа хозяина может позволить сделать новые фундаментальные открытия, проливающие свет на иммунопатогенез заболевания. Сегодня отсутствие таких сведений затрудняет разработку новых методов иммунокорректирующей терапии и

вакцинопрофилактики гепатита С. В этой связи работа, посвященная определению степени выраженности иммунологических нарушений у больных клинически различными формами ХГС на основании оценки функциональной активности дендритных клеток, является актуальной для медицинской науки и практического здравоохранения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Дизайн диссертационного исследования Цветкова Валерия Владимировича нагляден и отличается последовательностью. Четко сформулирована цель исследования, определены задачи, которые полностью выполнены. Четко определены критерии включения / невключения больных в исследование. Решение поставленных в работе задач основано на углубленных клинко-функциональных и лабораторных исследованиях 125 больных ХГС мужского пола. В работе использованы современные методы клинко-лабораторного обследования, включая транзистную эластографию и проточную цитометрию. Полученные данные подвергнуты тщательной математической обработке методами параметрической и непараметрической статистики. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программной среды статистического анализа R. Высокий методический уровень исследования, достаточный объем, комплексность и многообразие современных лабораторных методов позволяют определить высокий уровень достоверности, объективности и обоснованности представленных положений и выводов.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Автором диссертационной работы установлены фенотипические и функциональные особенности как незрелых, так и зрелых дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови больных ХГС. Впервые проведена комплексная оценка уровней экспрессии широкого спектра функциональных молекул, включая молекулы главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов, CD195, CD40, CD70, CD252, CD274 и

CD273. В работе впервые приведены данные, свидетельствующие о важной роли интерферона гамма в регуляции дифференцировки и созревания дендритных клеток у больных ХГС. Автором установлены новые молекулярно-иммунологические механизмы формирования иммунной толерантности, способствующей длительной персистенции вируса гепатита С. В работе приведены убедительные данные, свидетельствующие о сниженной способности зрелых дендритных клеток к миграции из очага воспаления в регионарные лимфатические узлы, а также об их высокой Th 2 поляризирующей и ко-ингибирующей активности. Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в доказательстве того факта, что у больных ХГС имеет место нарушение функциональной активности дендритных клеток. Таким образом, автором обоснована целесообразность применения активированных аутологичных дендритных клеток для лечения больных ХГС.

Реализация и апробация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, рецензируемых ВАК. Основные положения диссертации и полученные результаты представлялись и обсуждались на научно-практических конференциях международного, российского и регионального уровня: научно-практическая конференция – биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение», VI ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням. Результаты проведенного исследования используются в практической деятельности Государственного казённого учреждения здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16, телефон: (812) 456 – 08 – 62, <http://www.lenoblspid.ru>

Структура и содержание диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, заключение,

выводы, рекомендации для внедрения в медицинскую науку и практику, список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 233 источника, из них 42 отечественных и 191 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 18 таблицами и 33 рисунками. Дизайн работы, цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, важнейшие положения и данные, выводы и практические рекомендации отражены в автореферате, представленном на 24 страницах машинописного текста.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Какова научная ценность определения уровней экспрессии функциональных молекул на поверхности незрелых дендритных клеток у больных ХГС?

2. Как можно объяснить наличие обратной корреляции между уровнем экспрессии CD40 на поверхности зрелых дендритных клеток и уровнем вирусной нагрузки?

Заключение. Диссертационная работа Цветкова Валерия Владимировича «Функциональная активность дендритных клеток у больных клинически различными формами хронического гепатита С», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, выполнена под руководством доктора медицинских наук, профессора Сологуб Тамары Васильевны и является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача расшифровки центральных иммунопатогенетических механизмов формирования длительной персистенции вируса гепатита С. В научной работе обоснована целесообразность применения активированных аутологичных дендритных клеток и препаратов на основе рекомбинантного

интерферона гамма в качестве иммунокорректирующих агентов для лечения больных ХГС, что имеет важное научное и практическое значение для здравоохранения в целом и инфекционных болезней в частности.

Диссертация Цветкова Валерия Владимировича соответствует требованиям п. 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных
заболеваний у детей им. профессора М. Г. Данилевича
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Главный специалист по инфекционным
заболеваниям у детей СЗФО России и
г. Санкт-Петербурга

В.Н. Тимченко

Тимченко Владимир Николаевич, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора
М.Г. Данилевича, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Александра Матросова,
дом 5, телефон: 8 (812) 295-61-88



09 2016 г.