

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. Вирусный гепатит С — инфекционное заболевание с парентеральным путем передачи, которое характеризуется высокой частотой хронизации с последующим развитием таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Хронический гепатит С (ХГС) является социально-значимым заболеванием, что обусловлено ежегодным ростом показателей заболеваемости и смертности, повсеместным распространением, а также чрезвычайно высокой стоимостью лечения. До настоящего момента не разработано эффективных методов профилактики гепатита С. По-прежнему недостаточно внимания уделяется изучению вопросов патогенеза ХГС: механизмы формирования длительной персистенции вируса в организме человека, а также молекулярные механизмы развития цирроза печени остаются неясными. Известно, что нарушение иммунных механизмов защиты играет ключевую роль в патогенезе ХГС. Молекулярные структуры вируса гепатита С могут участвовать в регуляции как ранних (врожденных), так и высокоспецифических иммунных реакций, что обуславливает иммунопатогенез заболевания. В отечественной и мировой литературе представлены данные, свидетельствующие о возможности инфицирования иммунокомпетентных клеток вирусом гепатита С. В том числе имеются убедительные данные, подтверждающие инфицирование вирусом гепатита С дендритных клеток человека. В этой связи работа, посвященная изучению функциональной активности дендритных клеток у больных клинически различными формами ХГС, является актуальной для медицинской науки и

практического здравоохранения. Расшифровка центральных механизмов иммунопатогенеза ХГС может позволить решить ряд актуальных научных задач, в том числе направленных на разработку клеточной вакцины для профилактики и лечения ХГС.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Цветкова Валерия Владимировича представляет собой законченное исследование, выполненное с использованием современных молекулярно-биологических, клинических и статистических методов. Автором четко сформулирована основная цель исследования, определены и выполнены задачи исследования. Первичная документация представлена в полном объеме и полностью соответствует материалам исследования. Решение поставленных в работе задач основано на клинико-лабораторных исследованиях 125 больных ХГС мужского пола. Полученные данные подвергнуты тщательной математической обработке методами параметрической и непараметрической статистики. Выводы логично вытекают из полученных данных и отражают решение поставленных задач. Практические рекомендации сформулированы четко и могут служить руководством для врачей-инфекционистов.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Автором впервые установлены фенотипические и функциональные особенности дендритных клеток у больных клинически различными формами ХГС. Впервые определены фенотипические особенности дендритных клеток по уровню экспрессии на их поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов, хемокиновых рецепторов, ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул. Можно утверждать, что автором установлены новые молекулярные механизмы формирования иммунной толерантности к антигенам вируса гепатита С. В работе

представлены данные, подтверждающие нарушение миграционной активности дендритных клеток у больных ХГС. Впервые установлено, что дендритные клетки, полученные от больных ХГС, характеризуются высокой Th 2 поляризующей и ко-ингибирующей активностью, что может являться центральным механизмом избегания вирусом гепатита С иммунного ответа хозяина. Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о ключевой роли интерферона гамма в регуляции дифференцировки и созревания дендритных клеток у больных ХГС.

Таким образом, полученные результаты диссертационной работы существенно расширяют представления об иммунопатогенезе ХГС у больных клинически различными формами заболевания.

Реализация и апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 5 печатных работах, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Материалы исследований были доложены соискателем всероссийских и международных научно-практических конференциях. 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 выполнена в традиционном классическом стиле, изложена на 140 страницах машинописного текста и включает в себя 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. Библиографический список состоит из 233 источников (42 отечественных и

191 зарубежных авторов), опубликованных, главным образом, за последние 5 лет. Диссертационная работа написана грамотно, хорошим языком и содержит 18 таблиц и 33 рисунка.

Во введении охарактеризовано современное состояние проблемы, обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования.

В обзоре литературы рассмотрены клинические и эпидемиологические аспекты вирусного гепатита С, особое внимание уделено характеристике дендритных клеток человека и известным молекулярным механизмам иммунопатогенеза ХГС.

В главе «Материалы и методы» приведено подробное описание клинических, лабораторных и статистических методов, используемых в работе, а также характеристика обследованных больных. Автор наблюдал 125 больных клинически различными формами ХГС. У 28 пациентов с различной вирусной нагрузкой и различной стадией фиброза печени проводилась оценка функциональной активности дендритных клеток.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований автора. В частности, подробная клиническая и эпидемиологическая характеристика обследованных пациентов, описание различных функциональных характеристик дендритных клеток, выделенных от больных ХГС, а также описание корреляционных связей между клинико-лабораторными показателями. Материалы раздела изложены детально и хорошо проиллюстрированы.

В заключении обобщены основные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

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. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Является ли применяемая автором методика получения и анализа функциональной активности дендритных клеток стандартизированной?
2. Применялись ли автором другие индукторы созревания и дифференцировки дендритных клеток, кроме интерферона гамма?
3. Каким образом проводилась стратификация больных ХГС, у которых производился анализ функциональной активности дендритных клеток?

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, которая вносит важный вклад в изучение иммунопатогенеза ХГС. Результаты работы целесообразно использовать при разработке новых методов лечения ХГС, которые будут основаны на применении иммунокорректирующих агентов, в том числе аутологичных дендритных клеток, активированных интерфероном гамма. Решение проблемы эффективной, безопасной и доступной терапии гепатита С 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», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор

Кафедры инфекционных болезней

(с курсом медицинской паразитологии

и тропических заболеваний)

Военно-медицинской академии

Имени С.М.Кирова

в. 09. 16 г.



Ю.И. Ляшенко

Ляшенко Юрий Иванович, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), 194044, Санкт-Петербург, ул, Лебедева 6, телефон: 329-71-65

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА

ОТДЕЛА КИРОВА ВМЕДА

ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. ЦЫМБАЛЕНКО

