

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Калининой Наталии Михайловны

на докторскую диссертацию Халтуриной Евгении Олеговны на тему:
«Интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении
иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими
герпес-вирусными инфекциями», представленной к защите на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7.
Иммунология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Актуальной проблемой последних десятилетий является рост числа
инфекционных заболеваний с атипичным течением. По данным ВОЗ
ежегодно фиксируется рост числа герпесвирусных инфекций, которые в
последние годы принимают характер пандемии. Не столь давно в научной
литературе стали появляться описания новых, мало изученных, атипичных
клинических форм этих инфекций: атипичные хронические активные
герпесвирусные инфекции (АХА-ГВИ). Эта хроническая форма герпес-
вирусных инфекций представляет большие сложности как с диагностической
точки зрения в силу наличия полисимптомности и полисиндромности ее
клинических проявлений, ассоциированности с развитием процессов
нейроиммуновоспаления и отсутствием четких алгоритмов диагностики, так
и со стороны терапевтических подходов, поскольку существующие методы
терапии мало эффективны. Значимость настоящего исследования
заключается в получении новых данных об иммунопатогенезе АХА-ГВИ, что
является основой для разработки новых диагностических подходов и
создания дифференцированных методов коррекции нарушений
противовирусной иммунной защиты. Таким образом, на базе получения
новых научных данных об иммунопатогенезе АХА-ГВИ возможно
практическое решение актуальной проблемы повышения эффективности
лечения пациентов с АХА-ГВИ.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Работа выгодно отличается научной новизной, которая заключается в
детальном изучении и описании особенностей иммунопатогенеза атипичного
хронического активного течения герпесвирусных инфекций, выделении
основных патологических иммунофенотипов, характерных для этого вида
инфекционной патологии, и на их основе создании алгоритма диагностики и
разработке программ персонафицированной интерфероно- и
иммуномодулирующей терапии для каждого из выделенных
иммунофенотипов. Автором впервые была продемонстрирована
ассоциированность атипичного хронического активного течения герпес-
вирусных инфекций с развитием других иммунозависимых заболеваний и
симптомов нейроиммуновоспаления. В диссертационном исследовании
автором впервые использован подход ранжирования признаков

иммунокомпрометированности на клинические признаки I и II порядка, разработана удобная и информативная шкала оценки признаков СХУ/МЭ. Изучение аутоиммунного, цитокинового профиля пациентов с АХА-ГВИ, наряду с изучением особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, интерферонового статуса, позволило выявить ряд дефектов в работе противовирусной иммунной защиты, что сформировало актуальную потребность в поиске и последующей оценке иммунотерапевтического потенциала ряда иммунотропных субстанций, что было блестяще продемонстрировано автором в ряде экспериментальных исследований в системе *in vitro*. Получены приоритетные данные о дисфункциях системы нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с АХА-ГВИ, показана фенотипическая трансформация функционально значимых субпопуляций НГ и возможности ее терапевтической коррекции с использованием иммунотропных субстанций. Впервые разработан новый алгоритм проведения иммунопатогенетически обоснованной локальной и системной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, включенной в интеграционную программу коррекции иммунной системы с учетом выявленных клинико-иммунологических вариантов течения АХА-ГВИ, а также разработан интегральный индекс прогноза эффективности иммунотропной терапии.

Диссертант самостоятельно разработал новые и успешно применил стандартные информативные методы исследования, провел глубокий анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки полученных данных, что позволило подтвердить достоверность научной концепции, положений и выводов.

Степень обоснованности научных положения, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положения, выводов и практических рекомендаций изложенных в диссертационной работе Халтуриной Евгении Олеговны не вызывает сомнений. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы (проанализировано 437 источников), большом объеме клинического материала (в исследование включено 756 взрослых пациентов, страдающих атипичных хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), 150 пациентов с хроническими герпесвирусными инфекциями, протекающими типично, и 250 условно-здоровых человек, проведено 31 454 исследования образцов периферической крови). Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплексного подхода и современных методов клинико-иммунологического исследования. Цель работы определена четко, сформулирована корректно. Задачи исследования соответствуют поставленной цели и определяют вектор проведения исследования. Полученные результаты исследования проанализированы с использованием современных и адекватных методов статистической обработки с

использованием методов описательной статистики и математического моделирования с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010, Statistica 8.0. Сформулированные выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отвечают поставленным задачам. О достоверности данных диссертационного исследования также свидетельствует непосредственное участие соискателя на всех этапах проведенного исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационное исследование Халтуриной Евгении Олеговны имеет высокую научную значимость и представляет большую ценность для практического здравоохранения.

Диссертантом выявлены неизвестные ранее особенности иммунопатогенеза пациентов с АХА-ГВИ, для которых характерны нарушения как в системе клеточных эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета, так и со стороны гуморальных факторов. На основании выявленных дефектов функционирования в системе противовирусной иммунной защиты и системы интерферонов описаны три патологических клиничко-лабораторных иммунофенотипа, характерных для пациентов с АХА-ГВИ.

Научно обоснована возможность и доказана необходимость применения разработанных в диссертационном исследовании клинических и лабораторных критериев иммунокомпрометированности I и II порядка для интегральной оценки состояния иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ.

Продемонстрирована возможность ремоделирования негативно трансформированного фенотипа функционально значимой субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов под воздействием различных иммуотропных субстанций (гексапептид, глюкозаминилмурамил дипептид, рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$), что явилось экспериментальным обоснованием целесообразности их клинического применения в лечении и профилактике рецидивов АХА-ГВИ.

На основании уточненных особенностей иммунопатогенеза впервые создана интеграционная программа коррекции иммунной системы иммунокомпрометированных пациентов, страдающих АХА-ГВИ, включающая персонафицированные для каждого патологического иммунофенотипа программы дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, которая продемонстрировала высокую клиническую и иммунологическую эффективность.

В рамках проведенного диссертационного исследования созданы и охарактеризованы три клиничко-математические модели, которые позволяют с определенной прогностической точностью оценить: наличие клинических признаков иммунокомпрометированности, оценить принадлежность к группе с АХА-ГВИ, рассчитать прогноз эффективности иммуотропной терапии для пациентов с АХА-ГВИ. Разработаны компьютерные программы «Иммуно-скрин», «Прогноз эффективности иммуотропной терапии у пациентов с

атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями» и «Скрининг атипичного, активного течения хронических герпесвирусных инфекций» как методы математического моделирования с целью решения практических задач здравоохранения: предиктивной диагностики и создания прогноза эффективности иммуноотропной терапии у пациентов с АХА-ГВИ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы нашли отражение в 35 научных работах, из них 11 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень журналов рекомендованных ВАК и РУДН, 15 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science. Опубликовано 3 главы в монографиях, из которых 1 входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science. Получены 3 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на Congress of Immunology (ICI) (Мельбурн, Австралия, 2016); 5th European Congress of Immunology - ECI 2018 (Amsterdam, The Netherlands, 2-5 September 2018); Sechenov international biomedical summit 2018 (Moscow, 21-23 May 2018), III конгрессе "Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 16-17 ноября 2018 г); European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (Lisbon, Portugal 01–05 June 2019), XII World Asthma, Allergy and COPD Forum. II International Conference on molecular allergology and immunology (St Peterburg, Russia June 29-july 2, 2019), Второй Московской конференции по молекулярной аллергологии (ММАМ-2019) (Москва, Россия 19 ноября, 2019), Объединённом иммунологическом форуме (г. Новосибирск, 2019); European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (06–08 June 2020); Smart and Sustainable Cities Online Conference (SSC-2020), (July 8 - July 10, 2020); First Molecular Allergology Congress MAC-2020 (Moscow, Russia December 1-2, 2020), VII научно-практическая школа-конференция «Аллергология и клиническая иммунология» (Сочи, Россия 01-07 октября, 2020), Втором международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (ИМАС 2021) (онлайн формат, 02-03 декабря 2021); World Congress of Infectious Diseases (WCID 2021) (on-line, September 09-10, 2021); Втором международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (ИМАС 2022) (Москва, Россия, 01-02 декабря 2021); в рамках Научного проекта по иммунологии при поддержке Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России под руководством Нестеровой И.В. «COVID 19 – болезнь-загадка 21 века: острые проблемы диагностики, профилактики и лечения» (он-лайн, 30 ноября, 2022)

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует содержанию выполненного исследования, включает основные научные положения диссертации, описание полученных результатов с обсуждением, выводы и практические рекомендации. Автореферат хорошо иллюстрирован рисунками и достаточным количеством таблиц.

Замечания по работе

Можно отметить некоторые стилистические неточности и опечатки. Однако, в целом, высказанные замечания не умаляют достоинств работы. Принципиальных замечаний по существу диссертации не имеется.

В порядке дискуссии хотелось бы выслушать мнение диссертанта о возможной сочетаемости представленного в диссертации персонализированного подхода к диагностике и лечению и вакцинации против АХА-ГВИ

Заключение

Диссертационное исследование Халтуриной Евгении Олеговны на тему «Интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы в области клинической и трансляционной иммунологии: на базе уточнения особенностей иммунопатогенеза и клинических проявлений атипичных хронических активных герпес-вирусных инфекций разработан диагностический алгоритм и интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении иммунокомпрометированных пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпес-вирусными инфекциями, продемонстрировавшая высокую клиническую и иммунологическую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать ее к использованию в практическом здравоохранении. Необходимо отметить, что чрезвычайно важным для определения стратегии и тактики лечебных мероприятий, направленных на коррекцию дефектного функционирования иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, является понимание особенностей иммунопатогенеза этой формы инфекции с выделением преобладающих клинико-иммунологических патологических иммунофенотипов, признаков имеющегося нейроиммуновоспаления и ассоциированных с ними клинических проявлений, что позволяет органично включать разработанную для каждого патологического иммунофенотипа дифференцированную таргетную интерферно- и иммуномодулирующую терапию в интеграционную программу коррекции иммунной системы этих пациентов, что имеет большое значение не только для клинической и трансляционной иммунологии, но и для и клинической медицины в целом.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023 г., а ее автор, Халтурина Евгения Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник

Научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики

НИЦ ФГБУ «Всероссийский Центр экстренной и

радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Доктор медицинский наук, профессор

Н.М. Калинина

H. Kalina

Специальность, по которой защищена докторская диссертация: 14.03.09-
Клиническая иммунология и аллергология

28.11.23,

Подпись д.м.н, профессора Калининой Н.М. заверяю.

Ученый секретарь ДС 04.1.001.01

К.м.н., доцент

M.V. Sannikov

М.В. Санников

Контактная информация:

ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2.

Телефон: (812) 339-39-39 (многоканальный)

E-mail: medicine@nrcerm.ru