

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

руководителя научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС), доктора медицинских наук, профессора Смирновой Светланы Витальевны на диссертационную работу Макаровой Анны Евгеньевны «Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы исследования

Диссертация Анны Евгеньевны Макаровой посвящена изучению влияния иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами на динамику клинико-иммунологических показателей наиболее распространенного и тяжелого заболевания бронхолегочной системы – бронхиальной астмы (БА). Несмотря на доступность современных средств базисной терапии, значительная часть больных БА не достигает адекватного контроля заболевания. Недостаточный контроль ассоциирован с повышенным риском обострений, снижением качества жизни и прогрессирующим ухудшением функции лёгких. Одной из ключевых причин неудовлетворительного контроля считается гетерогенность БА – заболевание объединяет различные фенотипы и эндотипы, характеризующиеся специфическими патофизиологическими механизмами, профилями воспаления и ответом на терапию. Именно эндотипирование (определение молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе заболевания) рассматривается как ключевой инструмент для перехода от универсальных терапевтических стратегий к персонифицированному подходу в лечении БА.

В настоящее время наиболее устоявшейся классификацией воспалительных эндотипов БА является дихотомическое разделение на T2-high (эозинофильный) и T2-low (нейтрофильный, малогранулоцитарный, смешанный

гранулоцитарный). Вместе с тем клинические и кластерные исследования последних лет показали, что T2-high эндотип неоднороден и объединяет по меньшей мере два патобиологически различных субтипа: атопический (аллергический) эозинофильный и неатопический эозинофильный. Атопический субтип характеризуется IgE-опосредованной аллергической сенсibilизацией, ранним началом заболевания и преимущественно Th2-зависимым иммунным ответом с продукцией IL-4, IL-5 и IL-13, тогда как неатопический эозинофильный субтип ассоциирован с ILC2-опосредованной продукцией IL-5 и IL-13 в ответ на алармины (IL-25, IL-33 и thymic stromal lymphopoietin (TSLP), продуцируемые эпителиальными клетками независимо от воздействия аллергенов), поздним началом и нередко – резистентностью к ингаляционным кортикостероидам. Нейтрофильный эндотип БА, в свою очередь, ассоциирован с активацией Th1/Th17-зависимых путей, NLRP3-инфламмасомой, продукцией IL-1 β и IL-17, и характеризуется нейтрофильной инфильтрацией дыхательных путей, стероидорезистентностью и более тяжёлым течением заболевания.

Таким образом, имеющиеся данные обосновывают целесообразность отдельного анализа атопического (аллергического) и неаллергического воспалительных эндотипов как патобиологически различных компонентов воспаления при БА, что позволяет разрабатывать новые варианты иммунокоррекции, способные повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов. Именно такой подход – одновременная оценка вклада двух воспалительных эндотипов бронхиальной астмы в контроль заболевания – был реализован в настоящем исследовании с целью расширения терапевтических возможностей и оптимизации иммунокоррекционных стратегий при бронхиальной астме.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Тема диссертационной работы полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология. Направления исследований: 5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний. 6. Разработка и

усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов. 7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Исследование является комплексным и методологически выверенным. Оптимально подобранный дизайн исследования, достаточный объем выборки, разнообразие современных иммунологических методов, корректно выполненная статистическая обработка полученных результатов подтверждают это. Работа отличается логичностью изложения, глубиной изучения научной литературы и анализа полученных данных. Интерпретация и анализ результатов исследования убедительны и представлены в сопоставлении их с имеющимися в научной литературе данными. Материалы исследования доложены и обсуждены на региональных и международных конференциях: отчетных конференциях аспирантов НИИФКИ (2016, 2017, 2021, 2022 гг.); постерный доклад на конференции в г. Иерусалиме (2016 г.); устный доклад на XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых в г. Томске (2018 г.). По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации по специальности 3.2.7. Иммунология, получен патент на изобретение. Выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов работы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Научная новизна полученных результатов и практическая значимость диссертационного исследования не вызывают сомнения.

Впервые было показано статистически значимое увеличение относительного содержания CD4⁺ клеток, экспрессирующих CD25 у больных БА, получающих комбинированную терапию, весь период наблюдения. При оценке показателей гуморального звена иммунитета впервые показано, что у больных

аллергической формой БА регистрировалось снижение количества В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23, снижение уровня общего IgE при комбинированном лечении с применением иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами. Установлено, что по содержанию субпопуляций В-лимфоцитов В1 (CD19⁺CD5⁺), В2 (CD19⁺CD5⁻) аллергическая и неаллергическая формы бронхиальной астмы не отличались от практически здоровых доноров крови.

В динамике комбинированной терапии больных аллергической формой БА наблюдалось улучшение клинических показателей, увеличивался уровень контроля над астмой по опроснику ACQ5. Повышение качества жизни по опроснику AQLQ(s) отмечалось у больных БА, независимо от ее клинко-патогенетического варианта.

Практическая значимость работы заключается в новом подходе к терапии БА с позиции иммунопатогенеза, который, в сочетании со стандартной терапией, оказывает корригирующее влияние на иммунологические параметры, в том числе на IgE-опосредованные механизмы.

Разработан протокол комбинированной терапии на основе введения активированных аутологичных Т-клеток в сочетании со стандартной терапией (Патент РФ на изобретение №2652752/28.04.2018 Бюл. №13), который может быть востребован для иммунокоррекции в терапии больных бронхиальной астмой.

Общая оценка диссертации

Диссертационная работа имеет классическую структуру, и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», отраженных в восьми подглавах, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами (12) и рисунками (2). Диссертация отличается глубиной проработки материала и логичностью изложения.

Во введении автор подчеркивает актуальность и проблематику выбранного направления исследований, привлекает внимание к нерешённым вопросам. Сформулирована вполне конкретная цель исследования, которая решается поставленными задачами. Положения, выносимые на защиту, отражают результаты исследования, согласно поставленным цели и задачам.

Проведенный автором анализ данных литературы, включающий 172 отечественных и иностранных источников, отражает современное состояние изучаемой проблемы, от этиопатофизиологии, иммунопатогенеза бронхиальной астмы с привлечением особого внимания к регуляции межклеточных взаимодействий с участием основных популяций и субпопуляций клеток иммунной системы, до разбора основных принципов фармакотерапии БА с акцентом на иммунотерапии. Метод индукции антиэрготипического ответа посредством введения активированных аутологичных Т-клеток являлся предметом поиска автором исследований в научной литературе. Часть исследований посвящена изучению воздействия данного подхода на аутоиммунные патологии, демонстрируя его терапевтический потенциал. Остаются нерешёнными вопросы, касающиеся эффективности и безопасности использования данного подхода для терапии различных фенотипов бронхиальной астмы. Проведенный автором анализ данных литературы, показывает его профессиональную грамотность и глубокое знание предмета изучения. Обзор литературы хорошо изложен, читается с интересом.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены объект исследования и методы, использованные в работе. Дана характеристика обследованных больных БА (n=30) и группы контроля – практически здоровых доноров крови (n=13). Представлено распределение больных в зависимости от фенотипа БА, которые сопоставимы по возрасту. Определены критерии включения и исключения из исследования.

Методы исследования хорошо описаны и позволяют оценить состояние бронхолегочной системы с иммунологических, клинических и функциональных позиций. Анализ полученных результатов проведен с применением стандартных

статистических программ. Используемые в диссертации методы исследования достаточно информативны, а их совокупность формирует пути решения поставленных автором цели и задач.

Каждый раздел главы собственных исследований решает соответствующие задачи диссертации.

Представлена клиническая и иммунологическая характеристика выбранных фенотипов бронхиальной астмы до начала иммунотерапии. Активированные аутологичные Т-клетки получали при культивировании МНК в присутствии анти-CD3 антител и ИЛ-2. Дана характеристика аутологичных активированных Т-клеток, предназначенных для лечения, которые в основном были представлены CD3-лимфоцитами. В субпопуляционном составе отмечено статистически значимое увеличение CD8⁺-лимфоцитов, что свидетельствует об активации цитотоксического иммунного ответа.

Последовательно описана методика введения аутологичных активированных Т-клеток, предусматривающая индукционный и поддерживающий курсы. Проведена оценка переносимости иммунотерапии, которая характеризовалась отсутствием системных реакций и минимальными местными побочными эффектами.

Изучены динамические изменения широкого спектра показателей иммунологической реактивности на фоне иммунотерапии. Показан четкий иммуномодулирующий эффект на фоне комбинированной терапии. Наибольший интерес представляют изменения иммунологических показателей у больных аллергической формой БА, сопровождающиеся снижением основного показателя атопии – IgE в сыворотке крови.

Раздел «Обсуждение результатов исследования» содержит анализ полученных результатов и их интерпретацию в контексте с современной научной литературы. В Заключение диссертант подводит итоги проведённого исследования. Выводы аргументированы и отражают сущность и основные результаты диссертации, логически вытекают из полученных данных.

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями,

по содержанию полностью соответствует диссертации и включает основные результаты, подтверждающие достоверность и обоснованность выводов.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии предлагаю обсудить следующее:

Существует классический болезнемодифицирующий метод лечения атопии – аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которая индуцирует толерантность, изменяя иммунный ответ с Т2 типа на регуляторные свойства.

Вами показаны аналогичные точки приложения влияния на иммунную систему, предложенной вами клеточной терапии больных атопической бронхиальной астмой.

1. Каков механизм снижения концентрации основного показателя сенсибилизации – IgE, у больных атопической бронхиальной астмой?

2. Можно ли рекомендовать лечение активированными аутологичными Т-клетками в качестве альтернативы АСИТ или этот метод надо включать в комплексную терапию, наряду с аллергенспецифической иммунотерапией?

Кроме того, АСИТ эффективна при длительном, не менее трехлетнем применении повторных курсов лечения, включая введение поддерживающих доз аллергенов. Предложенная вами методика иммунотерапии, включающая два курса (индукционный и поддерживающий) проводится в течение 7 месяцев.

3. Необходимы ли повторные курсы иммунотерапии аутологичными Т-клетками, с какой периодичностью и какие ориентиры должны быть для этого?

Заключение

Диссертация Макаровой Анны Евгеньевны «Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне и представляющей интерес для решения задач современной клинической

иммунологии. Диссертация обладает внутренней логикой, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для защиты.

Диссертация Макаровой А.Е. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук по специальности 14.00.36 «аллергология и иммунология», профессор ВАК по специальности «аллергология и иммунология», руководитель научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС)


Смирнова Светлана Витальевна
Подпись доктора медицинских наук, Смирновой Светланы Витальевны заверю:



Для
оформления
личную подпись
удостоверяю
Руководитель
группы каталогов
О. И. Сусарева

Дата: «16» марта 2026

Сведения об организации:

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» ФИЦ КНЦ СО РАН

660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г.

Тел. +7(391)228-06-62

E-mail: impn@impn.ru