

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей лабораторией клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Повещенко Ольги Владимировны

на диссертационную работу 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.

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Макаровой А.Е. посвящена изучению использования аутологичных активированных Т-лимфоцитов в терапии бронхиальной астмы. Актуальность научных исследований различных аспектов бронхиальной астмы обусловлена высокой заболеваемостью и рисками тяжелых обострений. Препараты, применяемые в лечении БА, направлены на иммуносупрессию, а также нейтрализацию основных медиаторов воспаления. Недостаточная эффективность стандартных протоколов лечения больных бронхиальной астмой послужила основанием для поиска новых направлений системной терапии данного заболевания. Детальное понимание мишеней для возможного терапевтического воздействия обеспечивает основу для новых лечебных подходов.

Одним из таких направлений является клеточная иммунотерапия, нацеленная на активацию антиэрготипического ответа. При введении в организм активированных антигеном Т-лимфоцитов происходит индукция антиэрготипических и антиидиотипических Т-клеток. В литературных данных отмечено, что антиэрготипические Т-клетки распознают антигенные детерминанты, связанные с маркерами активации. К ним относится, например, молекула CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-2), экспрессируемая активированными Т-клетками. Введение активированных Т-лимфоцитов способствует активации собственных Т-регуляторных клеток, ГЗТ-эффекторов, цитотоксических Т-лимфоцитов и, соответственно, приводит к уменьшению выраженности IgE-опосредованных реакций. Успешное применение активированных аутологичных Т-клеток с целью индукции антиэрготипического ответа в качестве терапии было продемонстрировано на пациентах с атопическим дерматитом. С этой точки зрения использование автором диссертационной работы аутологичных активированных Т-лимфоцитов в терапии бронхиальной астмы является актуальным и представляет клинический интерес.

### 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**

Обоснованность научных положений, достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов и сделанных автором выводов основывается на логичности построения и тщательной проработке всех этапов исследования, подробным описанием применённых методов, продуманным дизайном экспериментов и использованием адекватных статистических методов обработки полученных данных. Все исследования проведены в соответствии с целями и задачами работы.

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на отчетных конференциях аспирантов НИИФКИ, на международных научных конференциях и опубликованы 3 научные статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science и рекомендованных ВАК РФ.

Выводы, сделанные автором, логично вытекают из результатов, основаны на полученном фактическом материале, отражают суть проведенного диссертационного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Указанное позволяет считать, что представленные автором результаты являются достоверными, а выводы обоснованными.

#### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые были получены данные о влиянии терапии с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией на иммунологические и клинические показатели пациентов с бронхиальной астмой.

Впервые продемонстрировано, что комбинированная терапия пациентов с аллергической формой БА с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов приводит к активации CD4+лимфоцитов - возрастанию относительного содержания CD4 Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25 и не влияет на содержание CD4+CD25+CD127- Т - регуляторных клеток.

Впервые показано, что комбинированная терапия пациентов с аллергической формой БА с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов приводит к снижению субпопуляций В-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, и уровня общего IgE у пациентов с аллергической формой БА.

У пациентов с неаллергической формой БА уровень В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23, как до, так и в процессе комбинированного лечения, не отличался от доноров. Также отмечалось, что аллергическая и неаллергическая формы бронхиальной астмы не отличались друг от друга по содержанию субпопуляций В-лимфоцитов B1(CD19+CD5+), B2(CD19+CD5-).

Научная работа в практическом понимании открывает новый метод терапевтического воздействия в системном лечении БА, который в сочетании со стандартной терапией оказывает влияние на клинические и иммунологические параметры, положительно влияет на контролируемость симптомов при Th2-опосредованных реакциях у пациентов, а также на субъективное самочувствие пациентов как с аллергической, так и с неаллергической формой БА.

Получен Патент РФ на изобретение №2652752/28.04.2018 Бюл. №13 Метод лечения БА на основе введения активированных аутологичных Т-клеток в сочетании со стандартной терапией.

### **Общая оценка диссертации**

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Материал изложен на 119 страницах машинописного текста, включающего 12 таблиц и 2 рисунка, список литературы содержит ссылки на 172 источника.

Название полностью отражает суть работы.

Введение содержит актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, 2 основных положения, выносимых на защиту, степень достоверности и апробацию результатов исследования, публикации и личный вклад автора. Цель работы сформулирована корректно, поставленные задачи соответствуют цели.

Обзор литературы хорошо структурирован, состоит из 12 подразделов, которые охватывают современные представления о патогенетических механизмах и подходах лечения бронхиальной астмы. Представленный литературный обзор изложен логично, основан на актуальных источниках и убедительно демонстрирует актуальность диссертационной работы.

В разделе «Материалы и методы» изложены все использованные экспериментальные подходы. Описание методик выполнено чётко, с указанием применённых реактивов и оборудования, что делает работу воспроизводимой и методически прозрачной. Выбор методов соответствует поставленным задачам, что обеспечивает достоверность полученных данных.

**Глава 3 «Результаты собственных исследований»** состоит из восьми разделов,

логически выстроенных в соответствии с поставленными задачами.

В первом разделе дана характеристика иммунологического и клинического статуса пациентов с БА до лечения. Второй раздел посвящен характеристике аутологичных активированных Т-клеток пациентов с БА, предназначенных для терапии. Далее оценена переносимость иммунотерапии и динамика показателей иммунного статуса у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА в ходе иммунотерапии активированными Т-лимфоцитами и при стандартном лечении. В 5 разделе изложены результаты динамики маркеров активации HLA-DR, CD25 и PD-1 на CD4+, CD8+лимфоцитах и количество регуляторных Т-клеток у пациентов при проведении иммунотерапии в сравнении с стандартным лечением и донорами. В 6 разделе у пациентов исследованы показатели гуморального иммунитета - оценена динамика количества субпопуляций В-клеток и экспрессия CD23, в 7- определено содержание перфорина и гранзима В в CD4+ лимфоцитах у пациентов с БА в динамике иммунотерапии и стандартного лечения. Последний раздел посвящен исследованию динамики клинических параметров у пациентов и эффективности комбинированной терапия по улучшению дыхательной функции, качества жизни и показателей контроля над астмой.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор последовательно анализирует и интерпретирует полученные результаты в контексте известных литературных данных. Обсуждение позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе.

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями, по содержанию полностью соответствует диссертации и включает основные результаты, подтверждающие достоверность и обоснованность выводов.

В целом диссертация производит благоприятное впечатление. Полученные данные характеризуются новизной. Работа выполнена на высоком методическом уровне, логично выстроена, написана хорошим литературным языком, что свидетельствуют о высокой квалификации автора и позволяет охарактеризовать Макарову А.Е. как сформировавшегося исследователя, способного к самостоятельной научной деятельности. Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на научную ценность представленной работы, нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Прекращение терапии БА моноклональными антителами приводит к возврату клинических симптомов, уровня эозинофилов, Ig E и др. Отслеживали ли вы эффективность проводимой Т-клеточной терапии в отдаленные сроки?

2. Вы отмечаете достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов к 7 месяцам (медиана 75,5 до лечения и 77,5 после лечения) при комбинированном лечении

аллергической формы БА (таблица 4). Может ли это говорить об активации клеточного иммунного ответа?

3. Почему показатели иммунного статуса при проведении комбинированной терапии не сравнивались, а экспрессия маркеров активации сравнивалась со здоровыми донорами?

4. Изучалась ли взаимосвязь данных клинических параметров и иммунологических показателей при проведении Т-клеточной терапии?

### 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 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, руководитель  
лабораторией клеточных технологий  
НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН  
г. Новосибирск

подпись О. В. Повещенко заверяю  
ученый секретарь НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН,  
кандидат биологических наук

Повещенко Ольга Владимировна

Соловьева Анастасия Олеговна

Дата: «13» февраля 2026

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) 630117, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6.

Тел. +7 (383) 333-64-09. E-mail: lymphology@niikel.ru