

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
e-mail: office@ssmu.ru  
http://www.ssmu.ru  
ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор  
д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов



«*12*» *февраля* 2026 г.

№ \_\_\_\_\_  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Макаровой Анны Евгеньевны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

#### Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) представляет собой широко распространенное хроническое заболевание дыхательной системы, которое нередко остается недостаточно контролируемым даже при применении современных терапевтических приёмов. Для достижения полноценного управления болезнью требуются дальнейшие научные изыскания, направленные на создание эффективных системных подходов к лечению. Изучение механизмов развития бронхиальной астмы открывает дополнительные возможности для разработки индивидуализированных подходов в лечении. В основе различных эндотипов БА

лежат иммуновоспалительные факторы. Выделяют эндотипы с высоким Th2-воспалением, низким Th2-воспалением и смешанную форму. В большинстве случаев аллергической БА развивающийся в нижних дыхательных путях Th2-иммунный ответ составляет основу иммунологических нарушений. Развитию аллергических реакций, помимо преобладания функциональной активности Th2-клеток на фоне сниженной активности Th1-клеток и оказываемого ими влияния на иммунологические процессы, служит как дефицит, так и ослабление функции регуляторных Т-клеток (Treg). Одним из перспективных направлений системной терапии БА является клеточная иммунотерапия, нацеленная на активацию антиэрготипического ответа путем введения активированных аутологичных Т-клеток.

Настоящее исследование продолжает цикл научных работ в области клеточной иммунотерапии, открывая новые перспективы в борьбе с тяжелым течением бронхиальной астмы.

#### **Соответствие темы диссертации научной специальности и ее связь с планами соответствующих отраслей науки**

Тема диссертационной работы соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология по пунктам 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.

Работа выполнена по плану НИР НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) в рамках поискового научного исследования (рег. № 0540-2017-0002). Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета (протокол № 67 от 20.01.2012).

#### **Основные результаты диссертационной работы**

В диссертационной работе Макаровой А.Е. показано, что введение активированных (с помощью рекомбинантного IL-2 и анти-CD3-антител) аутологичных Т-лимфоцитов у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА способствует увеличению количества эрготоп-ассоциированных Т-клеток при отсутствии изменений по числу  $CD4^+CD25^+CD127^-$  Т-регуляторных клеток. Кроме того, доказано, что комбинированное лечение пациентов с аллергической формой БА приводит к снижению относительного содержания В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор для IgE – CD23, и уровня общего IgE, что указывает на подавление IgE-опосредованных механизмов иммунореактивности. Показано положительное влияние иммунотерапии в сочетании со стандартной терапией на клинические параметры пациентов как с аллергической, так и с неаллергической формами БА. Так, применение комбинированной терапии у пациентов с аллергической формой БА оказывало положительное воздействие на состояние внешнего дыхания (повышало  $ОФВ_1$ ) и уровень контроля над астмой. Улучшение показателей качества жизни наблюдалось у пациентов как с аллергической, так и с неаллергической БА. Показано, что применение аутологичных активированных Т-клеток практически не сопровождается побочными эффектами, не приводит к развитию системных нежелательных явлений, что делает иммунотерапию безопасным подходом к лечению БА.

**Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, личный вклад автора**

Исследование базируется на всестороннем изучении научной литературы и достаточном объеме проведенных экспериментальных исследований. Цель и задачи работы, сформулированные автором, полностью выполнены. Полученные результаты являются достоверными, поскольку основаны на грамотно спланированном исследовательском подходе, достаточной выборке данных, применении передовых иммунологических методов и корректных методах статистического анализа. Все сделанные соискателем научные выводы и положения, выносимые на защиту, подтверждены статистически доказанным

фактическим материалом, проиллюстрированным в виде таблиц и рисунков, что позволяет объективно оценить полученные результаты.

Материалы исследования неоднократно обсуждались на научно-практических мероприятиях в России и за рубежом (Израиль).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в то числе 3 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Соискатель принимал непосредственное участие в работе на всех её этапах, в том числе в получении исходных данных, обработке, интерпретации и апробации результатов исследования, их оформлении и подготовке к опубликованию.

### **Научная новизна исследования**

Новыми являются данные о влиянии терапии с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией на состояние клинко-иммунологических показателей у больных БА. Установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой на фоне комбинированной терапии отмечается устойчивое увеличение доли лимфоцитов типа CD4<sup>+</sup>, несущих маркер CD25, на протяжении всего периода наблюдений. Количество же Treg остается стабильным и соответствует значениям физиологической нормы. Кроме того, комбинированная терапия оказывает положительное влияние на состояние гуморального звена иммунитета. При этом выявлено отсутствие различий между двумя группами пациентов (с аллергическим и неаллергическим типами БА) по уровню отдельных подгрупп В-лимфоцитов – В1 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) и В2 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>). Продемонстрированы результаты, доказывающие, что комбинированная терапия способствует улучшению состояния дыхательной системы у пациентов с аллергической формой болезни, увеличивается уровень контроля над астмой – аллергической и неаллергической.

### **Значимость результатов для науки и практики**

В работе приводится научное обоснование целесообразности нового подхода к терапии БА, который в сочетании со стандартной терапией оказывает

корректирующее влияние на состояние адаптивного иммунитета, IgE-опосредованные реакции и положительно влияет на качество жизни пациентов как с аллергической, так и с неаллергической формами БА.

Соискателем 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 в терапии пациентов с БА для иммунокорректирующего воздействия.

Выявленное снижение относительного количества CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов у пациентов с аллергической бронхиальной астмой рекомендовано рассматривать в качестве потенциального биомаркера эффективности иммунотерапии.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертационной работы Макаровой А.Е. имеют важное значение для аллергологов-иммунологов, а также для широкого круга специалистов из смежных областей фундаментальной и клинической медицины: пульмонологии, клеточной биологии, патофизиологии и др. Они могут быть использованы для подготовки студентов медицинских вузов, а также в программах последипломного образования врачей и их профессиональной переподготовки.

Основные результаты и выводы диссертации Макаровой А.Е. внедрены в работу НИИФКИ и Новосибирского государственного университета (НГУ).

#### **Структура и общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания объекта (с критериями включения в работу и исключения из исследования), материала и методов (включая способ получения активированных аутологичных Т-лимфоцитов), результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, и списка литературы. Материал изложен на 119 страницах машинописного текста, включающего 12 таблиц и 2 рисунка и содержит ссылки на 172 литературных источника. В разделе «Введение» автор обосновывает значимость выбранной темы

научного исследования, формулирует цель и задачи работы. Глава «Обзор литературы» хорошо структурирована, автор излагает литературные данные по выбранной тематике с привлечением разносторонних научных материалов российских и зарубежных исследователей. Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание всех экспериментальных процедур. В главе «Результаты собственных исследований» автор описывает полученные экспериментальные данные. Глава «Обсуждение» содержит интерпретацию полученных данных с привлечением литературных источников. Сделанные в итоге выводы сопоставлены с декларируемыми в начале работы задачами и основаны на полученных результатах.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

Вопросы:

1. Чем объясняется тот факт, что 10-дневная *in vitro* стимуляция мононуклеарных лейкоцитов общими для Т-лимфоцитов активаторами – антиCD3-антителами (1 мкл/мл) и IL-2 (50 ед/мл) не приводит к изменению численности Т-регуляторных клеток с иммуносупрессорной активностью (Treg) в суспензионной культуре?
2. Каким образом рассчитывался объем независимых выборок для сравнения количественных показателей?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Макаровой Анны Евгеньевны «Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для иммунологии проблемы по изучению патогенеза иммуноопосредованных заболеваний, разработке и совершенствованию методов их терапии, направленной на создание безопасных и клинически эффективных способов иммунокоррекции.

Работа имеет научную новизну, теоретическую и практическую значимость и полностью отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв заслушан, обсужден и утверждён на заседании кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.02.2026 г., протокол №6.

Заведующий кафедрой патофизиологии  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

24.02.2026 г.

Сведения об авторе отзыва:

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (14.00.16 – патологическая физиология; 03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д.2, <http://www.ssmu.ru>, e-mail: [urazova.oi@ssmu.ru](mailto:urazova.oi@ssmu.ru), телефоны: +7(3822)901-101, доп. 1742 (раб.), +7(903)913-14-83 (моб.).

