

## **Заключение**

**членов экспертной комиссии**

**диссертационного совета Д. 001.018.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по  
диссертационной работе Авдеевой Анастасии Сергеевны**

**от «13» июля 2020г.**

Комиссия в составе: доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук Амирджановой Веры Николаевны, избрана для определения соответствия диссертации Авдеевой А.С. «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.22 – ревматология, 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология, полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукопись диссертации и автореферата, ксероксы 46 статей и 39 тезисов по теме диссертации соискателя Авдеевой Анастасии Сергеевны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» выполнена в лаборатории ранних артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А), представлена на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология, 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология. Научный консультант доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Авдеевой А.С. посвящена актуальной проблеме: изучению молекулярных и клеточных биомаркеров эффективности терапии ревматоидного артрита в сопоставлении с клиническими и инструментальными данными для определения места лабораторных иммунологических показателей в оценке активности и прогноза заболевания

Ревматоидный артрит (РА) является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии, заболевание поражает лиц преимущественно

трудоспособного возраста и имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию, приводящему к резкому снижению качества жизни и инвалидизации больных. По современным представлениям в основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических и приобретенных дефектов нормальной иммунорегуляции, что приводит к патологической активации иммунной системы в ответ на патогенные или физиологические стимулы. С введением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, появилась реальная возможность активно воздействовать на темпы прогрессирования заболевания, уменьшить вероятность развития серьезных осложнений и в ряде случаев добиться ремиссии. Актуальной проблемой является более объективная оценка активности РА, что лежит в основе современной концепции терапии заболевания (стратегия Treat To Target, лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности). В настоящее время в клинической практике используется большое количество индексов активности (DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID 3), включающих в себя ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность. Лабораторные показатели, включенные в индексы (С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)) также являются неспецифическими. В настоящее время наиболее перспективным представляется комплексный метод оценки активности, включающий в себя клинические данные, ряд лабораторных маркеров, данные инструментальных исследований (выраженность и активность воспаления в суставах по данным УЗ-исследования) что позволит более точно оценивать активность болезни. Также необходимо выявить клинические и лабораторные показатели, определение которых позволит мониторировать и прогнозировать эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами при РА.

В работе автором дана оценка роли широкого спектра клеточных и молекулярных биомаркеров — острофазовых показателей, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), маркеров деструкции костной ткани (ММП-3), показателей цитокинового профиля (уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста), FOXP3+ Т-регуляторных клеток для мониторинга активности и тяжести заболевания, прогнозирования эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ранним и развернутым РА.

Впервые было продемонстрировано снижение уровня и функциональной активности FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов как с ранней, так и с развернутой

стадией РА, что ассоциировалось с более высокой воспалительной активностью, наличием системных проявлений болезни и сопровождалось гиперпродукцией аутоантител. Применение метотрексата (МТ) и моноклональных антител к CD20 антигену В-лимфоцитов — ритуксимаба (РТМ) оказывало позитивное влияние на уровень и функциональную активность Т-рег у пациентов с РА.

При изучении роли аутоантител был выявлен большой вклад АМЦВ в развитии деструктивных изменений в суставах по сравнению с АЦЦП и РФ. Продемонстрирована возможность достижения иммунологической ремиссии РА у пациентов на фоне терапии БПВП (МТ) и ГИБП (РТМ и тоцилизумабом (ТЦЗ)), что проявлялось в развитии отрицательной сероконверсии по IgM РФ и АЦЦП.

Впервые показана роль ММП-3 в оценке воспалительной активности и прогнозировании развития деструктивных изменений в суставах, продемонстрировано предсказательное значение ММП-3 для оценки эффективности терапии МТ у пациентов с ранним РА, а также возможности сохранения ремиссии заболевания после отмены терапии ТЦЗ.

Впервые установлено сходное влияние МТ, РТМ и ТЦЗ на показатели цитокинового профиля, проявляющееся в снижении уровня цитокинов, участвующих в патогенезе РА (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , IP-10, IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF.  $p < 0,05$ ). Также установлено, что лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  (АДА) приводит к снижению уровня хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Впервые было продемонстрировано достоверное снижение уровня IP-10 при использовании МТ, что является одним из важных противовоспалительных эффектов препарата.

Впервые доказана тесная взаимосвязь между исходно высоким уровнем ММП-3 и ИЛ-6 и сохраняющейся воспалительной активностью по данным энергетического доплеровского картирования (ЭД).

Практическая значимость работы заключается в том, что по итогам определены наиболее информативные биомаркеры, ассоциирующиеся с активностью и тяжестью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, а также выявлен комплекс показателей, полезный для мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП. Продемонстрирован существенный вклад нарушения гомеостаза Т рег лимфоцитов в патогенез РА.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. У пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом наблюдается снижение уровня и функциональной активности FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов, коррелирующее с активностью заболевания, гиперпродукцией

аутоантител. Применение метотрексата и ритуксимаба позитивно влияет на гомеостаз Т-регуляторных клеток при ревматоидном артрите.

2. Изучение уровня сывороточных биомаркеров (аутоантител, белков острой фазы воспаления, показателей костного метаболизма, цитокинов, хемокинов, факторов роста) является важным инструментом оценки активности заболевания, суставной деструкции и эффективности проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами.
3. Матриксная металлопротеиназа-3 является перспективным маркером оценки активности заболевания, прогнозирования эффективности терапии, оценки возможности отмены генно-инженерных биологических препаратов при достижении ремиссии заболевания.
4. Воспалительные изменения суставов по данным ультразвукового исследования коррелируют с содержанием С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови. Сохраняющаяся воспалительная активность по данным энергетического доплеровского картирования ассоциируется с исходно высоким уровнем матриксной металлопротеиназы-3 и интерлейкина-6 в сыворотке крови.

### **Заключение**

Проведена экспертиза рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленной Авдеевой А.С. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология В диссертации и материалах 43 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в полной мере отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

1. Тотоляна Арега Артемовича, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего лабораторией молекулярной иммунологии, директора Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

2. Бабаеву Аиду Руфатовну, доктора медицинских наук, профессора, заведующую кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. Князеву Ларису Александровну, доктора медицинских наук, профессора, заведующую отделением ревматологии ООО "Медицинский центр №1", г. Курск

Ведущей организацией:

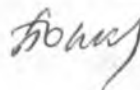
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Член комиссии



д.м.н., проф. Ананьева Л.П.

Член комиссии



д.м.н. Попкова Т.В.

Член комиссии



д.м.н. Амирджанова В.Н.

Подпись д.м.н., проф. Ананьевой Л.П., д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н. Амирджановой В.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
Кандидат медицинских наук



О.А. Никитинская

13.07.2020 г.