



## **ОТЗЫВ**

на автореферат диссертации Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, выполненной в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны, несомненно, является актуальной, имеет важное теоретическое и практическое значение в медицине.

По современным представлениям ревматические заболевания (РЗ) относятся к иммуновоспалительным болезням человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа. Прогноз системных РЗ, характеризующихся тяжелым течением и высокой летальностью, во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней.

В настоящее время лабораторная диагностика РЗ включает определение широкого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, криоглобулинов, субпопуляций лимфоцитов, показателей костного метаболизма, маркеров апоптоза, генетических маркеров и др.). Оценка лабораторных показателей позволяет получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений при РЗ и является важным инструментом для диагностики, оценки активности болезни, тяжести течения, прогноза и эффективности проводимой фармакотерапии.



Ключевым звеном в нарушении периферической толерантности к собственным аутоантигенам и индукции хронического аутоиммунного воспаления при РА служит снижение количества и супрессорной активности CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup>Foxp3 T регуляторных клеток в периферической крови, ассоциирующееся с высокой активностью болезни. В последние годы разрабатываются новые подходы к адаптивной иммунотерапии РЗ путем инфузии аутологичных CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup>Foxp3 T регуляторных клеток.

Важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют аутореактивные В-клетки. Показано, что В-лимфоциты синтезируют аутоантитела (РФ, АЦЦП и др.), участвуют в презентации антигена Т-клеткам, являются продуцентами провоспалительных цитокинов. Все это вместе взятое послужило теоретической базой для применения моноклональных антител к В-клеткам (ритуксимаба) при РА и других аутоиммунных РЗ.

Разработка и быстрое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток (анти В-клеточные препараты – ритуксимаб, блокаторы костимуляции Т-клеток - абатацепт) или провоспалительных цитокинов (ингибиторы ФНО $\alpha$ , ИЛ-6Р, ИЛ-1), обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования иммунологических методов мониторинга и поиска предикторов эффективного ответа на проводимую биологическую терапию. В связи с этим диссертационная работа Авдеевой А.С., целью которой является изучение молекулярных и клеточных биомаркеров эффективности терапии РА в сопоставлении с клиническими и инструментальными данными является бесспорно актуальной и современной.

#### **Значимость проведенного исследования для науки и практической деятельности**

Автором проспективно в течение 7 лет проанализированы клиническая картина, лабораторно-инструментальные данные, показатели активности и функциональный статус 232 больных РА, в том числе 90 пациентов с ранней стадией заболевания и 142 – с развернутой стадией болезни. Главная заслуга диссертанта – комплексная оценка широкого спектра клеточных и



молекулярных биомаркеров — острофазовых показателей, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), маркеров деструкции костной ткани (ММП-3), показателей цитокинового профиля и FOXP3+ Т-рег, уточнение их роли в патогенезе РА, мониторинге активности и тяжести заболевания, прогнозировании эффективности лечения.

Для оценки вклада различных иммунологических нарушений (патологической активации В-клеточного звена иммунитета, гиперпродукции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) в течение и прогноз РА, автором было проанализировано влияние различных ГИБП на широкий спектр иммунологических показателей. Диссертантом впервые установлено сходное влияние метотрексата, ритуксимаба и тоцилизумаба на показатели цитокинового профиля, проявляющееся в снижении уровня 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.

### **Практическая значимость**

В результате проведенного исследования определены наиболее информативные иммунологические показатели, ассоциирующиеся с активностью и тяжестью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах. Автором была установлена корреляционная взаимосвязь IgM/IgA РФ и АМЦВ с активностью заболевания, а также продемонстрирована их динамика на фоне терапии. Показана большая ассоциация АМЦВ, чем АЦЦП, с развитием деструкции костной ткани, что имеет важное значение при оценке тактики ведения пациентов.

Автором продемонстрирована важная роль ММП-3 в качестве полезного биомаркера для более точной оценки выраженности синовиального воспаления, прогнозирования развития деструктивных изменений в суставах, мониторинга эффективности терапии различными группами препаратов.

Большое внимание автором было уделено оценке роли FoxP3+ Т регуляторным клеткам в патогенезе РА. Диссертантом было достоверно



продемонстрировано снижение уровня и функциональной активности T-рег при раннем и развернутом РА, что позволяет говорить о существенном вкладе данной клеточной субпопуляции в патогенез РА и создает предпосылки для разработки новых методов терапии.

### **Оценка содержания автореферата**

Автореферат, представленный на рецензию, построен по классической схеме, стилистически выверен, отличается логичностью и последовательностью изложения. Текст, рисунки и табличный материал в полном объеме отражают полученные результаты исследования. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Основные положения, выносимые на защиту, довольно полно раскрывают основной алгоритм проведенного диссертантом исследования. Для оценки достоверности полученных результатов проводилась статистическая обработка данных валидными методами.

По теме диссертации опубликовано 87 печатных работ, из них 43 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 25 публикаций в международных научных журналах. Материалы работы использованы для написания глав «Тоцилизумаб» и «Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом в России: исследование ЛОРНЕТ» в книге «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита». Основные положения диссертации неоднократно докладывались на ревматологических, иммунологических и терапевтических конгрессах в России за рубежом.

Вопросов и замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. В целом исследование хорошо спланировано и четко направлено на решение поставленных задач. Полученные результаты подробно изложены и корректно интерпретированы. Выводы логично вытекают из экспериментальных данных.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании изучения автореферата можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных



результатов, их теоретической и практической значимости диссертационная работа «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» является законченным научно-квалификационным исследованием и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 - Ревматология и 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология.

Профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии  
Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор  
И. В. Евсегнеева

«15» сентября 2020г.



ПОДПИСАНО  
И. В. Евсегнеева О. В.  
15 09 20