

## 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 по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.*

**Актуальность темы.** Ревматоидный артрит (РА) наиболее часто встречающееся аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, его распространенность составляет около 1% в популяции в целом. При отсутствии должного лечения, РА ассоциируется с повышением смертности, в том числе и от сердечно-сосудистых осложнений. Изучение патогенеза заболевания, ранняя диагностика и лечение, а также возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привели к улучшению исходов РА.

Прогрессирование РА, является динамически развивающимся процессом, который условно подразделяется на несколько стадий: ранняя (бессимптомная) стадия, характеризующаяся сосудистой и клеточной активацией; развернутая стадия (быстрая хронизация воспаления), проявляющаяся нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами синовиальной ткани, образованием ревматоидных факторов (РФ) и иммунных комплексов, синтезом провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназ; поздняя стадия, для которой характерны индуцированные хроническим воспалением автономные “опухолеподобные процессы”, соматическими мутациями и дефектами апоптоза синовиальных клеток.

Краткосрочные и долгосрочные прогнозы заболевания гораздо более благоприятны при достижении ремиссии заболевания на ранних стадиях,

однако эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов. В то же время инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения, а также оценку ее эффективности в каждом конкретном случае.

**Научная новизна.** В диссертационной работе дана оценка широкого числа клеточных и молекулярных биомаркеров — острофазовых показателей, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), маркеров деструкции костной ткани (ММП-3), показателей цитокинового профиля и FOXP3+ Т-регуляторных клеток для мониторинга активности и тяжести заболевания, прогнозирования эффективности терапии различными классами лекарственных препаратов у пациентов с РА.

Была выявлена более тесная взаимосвязь АМЦВ с развитием деструктивных изменений в суставах, индексами воспалительной активности и уровнем острофазовых показателей по сравнению с АЦЦП и РФ.

Охарактеризована роль ММП-3 в уточнении воспалительной активности и прогнозировании развития деструктивных изменений в суставах, продемонстрировано предсказательное значение ММП-3 в оценке эффективности терапии МТ у пациентов с ранним РА, а также возможности сохранения ремиссии заболевания после отмены терапии ТЦЗ. Впервые было установлено сходное влияние МТ, РТМ и ТЦЗ на показатели цитокинового профиля. Автором был продемонстрирован важный вклад УЗИ суставов в оценку активности РА.

**Практическая значимость.** Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют практическое значение для клинической практики, позволят более точно оценивать активность и прогноз заболевания, оптимизировать терапию базисными

противовоспалительными препаратами и ГИБП. Определены наиболее значимые и перспективные биомаркеры, оценка которых позволит улучшить оказание консультативной и лечебной помощи больным. Учитывая важный вклад нарушения гомеостаза T reg в патогенез РА, в работе были созданы предпосылки для разработки новых методов терапии РА.

Статистическая обработка данных выполнена корректно с применением современных пакетов статистических программ.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в автореферате, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Таким образом, полученные данные имеют большую практическую значимость, позволяют оптимизировать тактику терапии и мониторинга данного заболевания. Набор клиничко-лабораторных методик, использованный в диссертации, соответствует поставленным задачам.

Автореферат изложен в традиционном стиле и представлен следующими разделами: введение (актуальность темы), степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Основные результаты работы опубликованы в 87 публикациях: 2 главы в монографии «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита», 46 статей (из них 38 оригинальных), 43 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации неоднократно докладывались на ревматологических, терапевтических, иммунологических конгрессах, съездах и конференциях в России и за рубежом.

**Заключение.** Диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», является законченным, самостоятельным, научно-квалификационным исследованием, содержит основные научные результаты, имеющие ценность для теоретического и практического здравоохранения.

Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному 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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, главный внештатный ревматолог министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, доктор медицинский наук



Ёр Умарович Саидов

Адрес работы: Республика Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки 139  
+992 37 224 45 83, [info@taimedun.tj](mailto:info@taimedun.tj)

«21» сентября 2020 г.



Подпись *Ёр Умарович Саидов*  
ЗАВЕЯЮЩИЙ  
Нач. отд. кадров *Ёр Умарович Саидов*  
20 г